

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1935-1936

N° 15

LE TOTAQUINA  
SON ÉTUDE CHIMIQUE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris  
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le juin 1936

PAR

**André BERMOND**

Pharmacien

Licencié ès sciences naturelles

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté

Ancien élève de l'Institut Pasteur

JURY { MM. A. GORIS, *Président.*  
EM. PERROT, *Professeur.*  
M. MASCRÉ, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936



UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1935-1936

N° 15

LE TOTAQUINA

SON ÉTUDE CHIMIQUE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris  
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le juin 1936

PAR

**André BERMOND**

Pharmacien

Licencié ès sciences naturelles

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté

Ancien élève de l'Institut Pasteur

JURY { MM. A. GORIS, *Président*.  
EM. PERROT, *Professeur*.  
M. MASCRÉ, *Agrégé*.

PARIS

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

# Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

## ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ① I.  
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ① I.  
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ① I.

## PROFESSEURS

|                                |                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| MM. GUÉRIN, O. ✱, ① I. . . . . | Botanique générale.                 |
| PERROT, O. ✱, ① I. . . . .     | Histoire naturelle des Médicaments. |
| COUTIÈRE, O. ✱, ① I. . . . .   | Zoologie.                           |
| LEBEAU, O. ✱, ① I. . . . .     | Pharmacie chimique.                 |
| BOUGAULT, O. ✱, ① I. . . . .   | Chimie analytique.                  |
| GORIS, O. ✱, ① I. . . . .      | Pharmacie galénique.                |
| TASSILLY, O. ✱, ① I. . . . .   | Physique.                           |
| DAMIENS, ✱, ① I. . . . .       | Chimie minérale.                    |
| HÉRISSEY, O. ✱, ① I. . . . .   | Chimie biologique.                  |
| SOMMELET, ✱, ① I. . . . .      | Chimie organique.                   |
| LUTZ, ✱, ① I. . . . .          | Cryptogamie et Microbiologie.       |
| FABRE, ✱, ① I. . . . .         | Toxicologie.                        |
| LAUNOY, O. ✱, ① I. . . . .     | Professeur sans chaire.             |

*Doyen honoraire* : M. RADAIS, O. ✱, ① I.

*Professeurs honoraires* :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ① I, et DELÉPINE, O. ✱, ① I, membres de l'Institut,  
et GUERBET, ✱, ① I.

## CHARGÉS DE COURS

|                            |                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------|
| MM. MARC HONNORAT, ✱, ① I. | Législation et Déontologie pharmaceutiques. |
| LAUNOY, O. ✱, ① I. . . . . | Pharmacodynamie.                            |
| DELABY, ✱, ① I. . . . .    | Hydrologie et Hygiène.                      |
| PICON, ① I. . . . .        | Chimie minérale                             |
| BACH, ① I. . . . .         | Microbiologie.                              |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                     |                  |                 |
|---------------------|------------------|-----------------|
| MM. DELABY, ✱, ① A. | MM. MASCRÉ, ① I. | MM. BEDEL, ① I. |
| PICON, ① I.         | FLEURY, ① I.     | RÉGNIER, ① I.   |
|                     | BACH, ① I.       |                 |

## CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ① I., *agrégé*, chargé des T. P. de  
1<sup>re</sup> année. . . . . Chimie générale.  
FLEURY, ① I. et RÉGNIER, ① I. : *agrégés*,  
chargés des Travaux de Chimie analytique.  
SOUÈGES, ① I. . . . . Micrographie.  
LEROUX, ✱, ① I. . . . . Physique.  
DEVAL, ✱, ① I. . . . . Microbiologie.  
DELABY, ✱, ① I., PICON, ① I. et MASCRÉ, ① I. :  
*agrégés*, chargés des Travaux généraux de 4<sup>e</sup> année

*Bibliothécaire en Chef* : M. BERNARD, ① I.



A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR ALBERT GORIS

Officier de la Légion d'honneur  
Membre de l'Académie de Médecine  
Directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris

*En temoignage de ma respectueuse gra-  
titude.*

A M. LE PROFESSEUR EMILE PERROT

Commandeur de la Légion d'honneur  
Membre de l'Académie de Médecine  
Membre de l'Académie d'Agriculture  
Membre de l'Académie des Sciences Coloniales

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. MASCRÉ

Pharmacien des Hôpitaux de Paris

*Respectueux hommage de reconnais-  
sance.*

A LA MÉMOIRE  
DE MES GRANDS-PARENTS PATERNELS

A MA GRAND'MÈRE, A MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA FEMME ET A MON FILS

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# LE TOTAQUINA

## SON ÉTUDE CHIMIQUE

---

### INTRODUCTION

---

La question du paludisme a été et demeure une préoccupation constante des différents gouvernements. Il s'agit là, pour la plupart d'entre eux, d'un véritable fléau à éviter tant sur le territoire métropolitain que dans leurs possessions coloniales.

Il y a encore peu de temps, le traitement contre la malaria était exclusivement quininique ; or il faut bien reconnaître que, malgré les réels efforts qui ont été faits pour abaisser le plus possible le prix de la quinine, ce médicament demeure cher, trop cher, pour les pays de grande consommation.

C'est à la suite d'un article paru en Italie (1) que la Commission d'Hygiène de la Société des Nations, émue par la situation précaire de certaines populations, chercha soit à réduire le prix de la quinine, soit à trouver des succédanés synthétiques ou naturels capables de la remplacer efficacement.

Elle chargea donc une sous-commission d'experts de la renseigner, et, dans son rapport, l'un des membres, le Dr MARTINOTTI, signale qu'effectivement, pour certains peuples consommateurs, la quinine est d'un prix élevé. Il laisse même entrevoir que la raison en serait dans le fait que la production presque exclusive de la matière pre-

(1) *Boll. Ass. ital. pro Pianta Medic. arom. e altro utili*, 1924, p. 87, cité par : Em. PERROT. *Quinquina et Quinine. Presses universitaires de France*. Paris, 1926, p. 164.

mière appartient à un seul pays (1). Cependant, on doit signaler que les écorces de quinquina furent vendues à un moment donné à un prix insuffisamment rémunérateur pour les planteurs.

Pour combattre efficacement le paludisme, l'emploi d'une quantité considérable de quinine est nécessaire.

Il ne s'agit pas, en effet, de traiter chaque malade isolément, les pays les plus paludéens étant généralement les plus pauvres ou les moins capables d'une initiative personnelle, mais bien d'empêcher des populations nécessiteuses de mourir de la malaria, grâce à des distributions collectives et régulièrement organisées.

Des expériences coordonnées, faites dans des pays différents sous l'influence de la sous-commission, montrèrent (2) que des mélanges déterminés d'alcaloïdes du quinquina, ayant parmi eux la quinine en proportion assez notable, pouvaient avoir dans certaines formes de paludisme une efficacité souvent égale à celle des sels de quinine. Afin d'obtenir un produit sensiblement constant, il fallait « standardiser » ces mélanges, établir un mode de préparation et de contrôle aussi bien chimique que biologique. Enfin, il était nécessaire que la préparation proposée fût d'un prix de revient très sensiblement inférieur à celui de la quinine, ce qui paraît assez difficile à atteindre.

En 1931, la Commission donna le nom de « Totaquina » à la nouvelle préparation proposée.

Il ne fut pas dans l'idée de la sous-commission de remplacer en totalité la quinine par le Totaquina, mais de le considérer comme un adjuvant des plus actifs.

La préparation en grand de ce composé est évidemment

(1) Ultérieurement, la Commission d'Hygiène de la S. D. N. a désigné, pour l'étude du totaquina, une sous-commission composée :

du Professeur GIEMSA (Allemagne),  
du Dr GROOTHOF (Hollande),  
du Dr T. A. HENRY (Grande-Bretagne).

(2) L'efficacité thérapeutique du totaquina dans le paludisme humain. *Bull. trim. de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*, vol. III, extrait n° 11. SABATUCCI (N.). L'analyse chimique et standardisation biologique du totaquina *Scienza Farm.*, 1933, I, n° 6, p. 241-254, d'après *Chim. et Ind.*, 1934, 31, p. 1393.

subordonnée à la production des écorces de quinquina ; or, la rationalisation de l'extraction de la quinine a surtout abouti au choix de l'espèce botanique en contenant le plus : le *Cinchona Ledgeriana* Moens, mais on pourrait utiliser, pour fabriquer le Totaquina, des écorces de prix de vente moins élevé, et renfermant une plus grande quantité d'alcaloïdes totaux : *Cinchona robusta* Trimen et *Cinchona succirubra* Pav.

Outre cet avantage, nous savons que le *C. Ledgeriana* ne croit que dans des pays présentant des conditions strictes de terrain, d'altitude et de climat ; les autres espèces, étant beaucoup moins délicates, peuvent pousser dans les contrées chaudes qui sont paludéennes. La préparation d'un médicament tiré de ces écorces empêcherait donc ces nombreux pays acheteurs de quinine d'être tributaires des contrées d'élection du *C. Ledgeriana*.

Pour la France, il n'est pas inutile de rappeler ici les expériences tentées au lendemain de la guerre en Indochine par le Dr YERSIN (1) et continuées depuis, avec succès, par ce savant et par les services d'Agriculture.

C'est dans cet esprit que la Commission a adopté un mélange d'alcaloïdes : « le Totaquina », qu'elle a défini et dont elle a donné des méthodes d'analyse chimique et physiologique (2).

Lorsque M. le Professeur Alb. GORIS nous fit l'honneur de nous proposer ce sujet de thèse, il nous conseilla de voir dans quelle mesure, et avec quelle précision, les méthodes d'analyse chimique données par la S. D. N. et par la Pharmacopée anglaise de 1932, où figure le Totaquina, seraient susceptibles éventuellement d'être retenues par la Commission de la Pharmacopée française.

Dès lors, le plan de notre travail était tout tracé.

Il convenait d'abord :

1° D'examiner au point de vue critique les méthodes proposées ;

(1) Em. PERROT *Quinquina et Quinine, loc. cit.*, p. 73.

(2) Organisation d'Hygiène de la S. D. N., Commission du Paludisme, C. H. Malaria, 183, 1932.

2° En cas de non-conformité dans les résultats, d'en rechercher les causes et d'essayer d'y remédier, sans chercher pour cela de nouvelles méthodes, mais en n'adoptant de modifications que si elles étaient absolument indispensables (1) ;

3° De conclure, dans la mesure du possible, par l'adoption d'une formule qui donne satisfaction aux préoccupations légitimes de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.

Avant d'exposer en détail le résultat de ces recherches, j'assure M. le Professeur Alb. GORIS de toute ma respectueuse gratitude pour m'avoir indiqué le sujet de cette thèse et donné les moyens de l'étudier dans son laboratoire.

Continuateur et successeur des éminents quinologistes français, il est naturel que ce travail soit placé sous la sanction de la haute compétence de M. le Professeur Em. PERRROT (2).

Je le prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie M. le Professeur agrégé M. MASCRÉ d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Que M. le Docteur R. WEITZ trouve également ici l'expression de ma gratitude pour l'aide efficace qu'il m'a apportée pour la bibliographie de ce travail.

Je remercie M. M.-M. JANOT, Docteur ès sciences, Assistant du laboratoire de Pharmacie galénique, d'avoir surveillé et guidé avec sa compétence reconnue l'exécution de ce travail ; il connaît l'affectueuse reconnaissance que je lui porte. Je n'oublierai pas mon camarade R. POTTIER qui m'a prodigué ses conseils et dont l'esprit critique d'analyste m'a été

(1) Il serait préférable, de façon générale, en chimie analytique, d'étudier complètement les méthodes proposées et de conclure sur leur valeur, avant de chercher de nouveaux procédés.

(2) Il est presque superflu de rappeler que c'est au Musée des Drogues de la Faculté de Pharmacie de Paris que sont conservés les types anciens de quinquinas sauvages provenant des collections de DELONDRE, BOURCHARDAT, GUIBOUT et PLANCHON, à côté des sortes commerciales de quinquinas actuels.

si précieux. Enfin, rien n'effacera en moi le souvenir de la franche atmosphère de sympathie que j'ai rencontrée auprès de mes camarades de laboratoire : Mlle BERNIER, M.M. E. CIONGA, C. ESTÈVE, F. GALLAIS, P. FAUDEMAY, H. TRISTANT et P. GONNARD.

---

## PREMIÈRE PARTIE

---

C'est une idée fort ancienne que celle de substituer au quinquina ou à la quinine des extraits obtenus par des voies diverses, soit que les différents opérateurs aient en vue de remplacer l'alcaloïde principal par un extrait possédant l'action thérapeutique de l'écorce tout entière, soit qu'il s'agisse pour eux d'éviter ainsi la séparation d'un principe aussi coûteux à obtenir que la quinine.

Comment ne pas considérer comme ancêtres du moderne « Totaquina » les préparations suivantes, dont nous avons retrouvé la trace dans la littérature ?

**Mélanges d'alcaloïdes totaux du quinquina proposés antérieurement.** — A citer tout d'abord, le Quinium (1) dont l'extraction fut imaginée par DELONDRE et LABARRAQUE (2), ces véritables précurseurs ayant pour but de doter la thérapeutique d'un fébrifuge plus économique que le sulfate de quinine. Il contenait environ 33 % d'alcaloïdes totaux, et la quinine y figurait pour une grosse part.

La « Quinoïdine » et le « Quinetum » cités par l'éminent quinologiste DE VRIJ, et dont l'alcaloïde le plus important :

(1) CHOAY (E.). Note sur le Quinium *Bull. Sc. Pharm.*, 1903, 7, p. 273.

(2) DELONDRE (A.) et BOUCHARDAT (A.). *Quinologie*. Des quinquinas et des questions qui, dans l'état présent de la science et du commerce, s'y rattachent avec le plus d'actualité. Germer Baillière, Paris, 1854, p. 44.

Le Quinium est un extrait préparé en traitant le quinquina par la chaux et l'alcool fort. La poudre de quinquina était additionnée d'une demi-partie de chaux éteinte, puis traitée par une digestion avec de l'alcool fort. Le soluté alcoolique distillé donnait un résidu qui était le quinium.

la quinine, est dosé par lui, ne sont aussi que des mélanges tirés des quinquinas (1).

Viennent ensuite des produits définis bien souvent uniquement par leur procédé d'obtention, mais dont la raison d'être n'a, à l'origine, que les mêmes causes économiques.

C'est ainsi que BUECHMANN en 1922 a décrit un mélange d'alcaloïdes totaux qu'il dénomme « Panchinal » et qu'il a extrait avec le dichloroéthylène (2).

CEDERBERG, la même année, donne également le mode d'obtention de deux extraits totaux, l'un solide et l'autre liquide (3), par épuisement des écorces à l'aide de liqueurs acides.

Enfin, comment ne pas rapprocher le « Totaquina » des diverses préparations qui l'ont précédé, que ce soit le « Modern Quinetum » (4) ou le « Cinchona fébrifuge » (5) étudiés par les auteurs anglais en 1923 et 1930 (6 et 7) ?

(1) DE VRIJ. Prüfung und Bestimmung der Chinaalkaloïde und ihrer Salze. *Ztschr. anal. Chem.*, 1882, 21, p. 296 ; La Quinoïdine est un résidu de fabrication du sulfate de quinine après précipitation par le sel de SEIGNETTE de la majeure partie de quinine et de cinchonidine que contient les alcaloïdes totaux.

Le Quinetum est un mélange de :

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| Quinine .....      | 3 à 22 %  |
| Cinchonidine ..... | 24 à 60 % |
| Cinchonine .....   | 18 à 54 % |
| Quinidine .....    | 3 à 5 %   |

Il était extrait des écorces de *C. Pahudiana* avant que celui-ci fit place au *C. Ledgeriana* aux Indes néerlandaises.

(2) BUECHMANN (E.). Ueber die Alkaloidbestimmung in Chinarinden-Extrakten durch Ausschütteln mit Dichloräthylen. *Pharm. Ztg.*, 1922, 67, p. 228.

(3) CEDERBERG (H.). The preparation of extractum fluidum Chinae and decoctum Chinae acidum. *Svensk Farm. Tids*, 1922, 26, p. 447-450 d'après *Chem. Abs.*, 1923, 17, p. 1108.

(4) GROOTHOFF (A.). Quinetum and quinine. *Indische Mercur*, 1923, 46, p. 423, d'après *Chem. Abs.*, 1923, 17, p. 2766.

(5) GOODSON (J. A.) et HENRY (T. A.). The composition of Cinchona febrifuge. *Quart. Journ. and Yearbook of Pharm.*, 1930, 3, p. 238-248 ; Le Cinchona fébrifuge est constitué par les alcaloïdes résiduels, après extraction de la quinine, des écorces de *C. Ledgeriana* et de son hybride avec *C. Succirubra*. On peut être conduit à ajouter une certaine quantité de quinine au mélange pour obtenir un total à peu près identique à celui que l'on obtient à partir du *C. succirubra*.

(6) GOODSON (J. A.) et HENRY. Composition of modern quinetum. *Quart. Journ. and Yearbook of Pharm.*, 1932, 5, p. 161-171.

(7). HOWARD (B. F.) et CHICK (O.). The composition of Cinchona febrifuges mixtures with special reference to their quinidine content. *Pharm. Journ.*, 1923, 111, p. 91-93, 127.

Nous n'insisterons pas sur les résultats thérapeutiques obtenus avec ces diverses formes médicamenteuses. Toutefois, pour la partie de ce travail qui nous occupe plus spécialement, nous devons rapporter que, d'après un récent *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*, ce médicament a semblé donner satisfaction, au point de vue thérapeutique, dans les divers centres d'essai où il a été utilisé, en Espagne, en Italie, en Algérie, en Bulgarie, en France, aux Etats fédérés Malais, en Roumanie et au Maroc (1).

Ceci semble d'ailleurs être en désaccord avec les conclusions des travaux d'ACTON, aux Indes (2), qui prétend « que la Cinchonine est très toxique pour l'homme et son usage à peu près sans valeur contre la tierce bénigne ».

Or, nous verrons plus loin que, selon les cas, le « Totaquina » contient une assez forte proportion de Cinchonine.

Quoi qu'il en soit, il ne faut pas se hâter de conclure, des recherches actuellement en cours pouvant nous réserver des surprises, surtout au point de vue thérapeutique.

Avant d'exposer les résultats obtenus en vérifiant les méthodes chimiques d'analyse proposées par la Commission d'Hygiène de la S. D. N. (3) et par la Pharmacopée anglaise, il est nécessaire d'examiner la *définition détaillée*, les *caractéristiques* du Totaquina et les *techniques proposées et utilisées pour déterminer ses principaux constituants*.

### Définition du Totaquina (S. D. N.) (4) :

« Le Totaquina est un mélange d'alcaloïdes de l'une quelconque des espèces appropriées du *Cinchona*, par exemple du

(1) SERGENT (A.) et VOGT (P.). Essais thérapeutiques du Totaquina effectués à l'hôpital de Marengo (Alger). *Arch. de l'Institut. Pasteur d'Algérie*, 1935, 1<sup>er</sup>, p. 205 ; FLYE SAINTE-MARIE. Essais thérapeutiques du Totaquina effectués à l'hôpital Cocard à Fez. *Idem.*, p. 210 ; Organisation d'Hygiène de la S. D. N. Commission du Paludisme. C. H. Malaria, 229, 1935.

(2) EM. PERROT, *Loc. cit.*, p. 161.

(3) Extrait n° 11 (vol. III) du *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*.

(4) Extrait n° 11 (vol. III) du *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*

*Cinchona succirubra* PAVON, ou du *Cinchona robusta* HOWARD.

« Il contient au minimum 15 % de quinine et au moins 70 % des alcaloïdes cristallisables du *Cinchona* et au maximum 20 % d'alcaloïdes amorphes. »

*Caractéristiques.* — « La substance peut être une poudre presque blanche d'un gris légèrement jaunâtre ou brun pâle ; elle est inodore et d'une saveur très amère. »

*Solubilité.* — « La substance est presque insoluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'essence légère, le benzène ou l'éther et presque entièrement soluble dans le chloroforme ou dans l'alcool chaud à 95° au minimum. »

*Epreuves qualitatives d'identité.* — « Si la substance est portée à une haute température dans un tube à essais sec, elle se carbonise et dégage une vapeur alcaline d'une odeur désagréable.

« Une solution aqueuse d'une concentration d'environ 0,1 %, préparée à l'aide d'un peu d'acide sulfurique dilué, montre une fluorescence bleue.

« Une solution aqueuse d'une concentration d'environ 0,1 %, préparée avec la quantité minimum d'acide sulfurique, donne la réaction thalléioquinique. »

*Epreuves pour la détermination de la pureté.* — « En séchant tout d'abord à 70° C et finalement à 105° C, le totaquina ne perd pas plus de 5 % de son poids, ce qui indique l'absence d'un excédent d'humidité.

« Après calcination, le totaquina laisse des cendres ne représentant pas plus de 3 % de son poids, ce qui indique l'absence d'un excédent de matières minérales. »

Les recommandations de la Commission des Experts permettent de préparer le totaquina par deux procédés qui, dans la pratique, fourniront deux types de totaquina.

### **Préparation du Totaquina :**

**TOTAQUINA TYPE I.** — « On peut l'obtenir par extraction des alcaloïdes totaux d'une écorce de *Cinchona* s'y prêtant (*Cinchona robusta* ou *Cinchona succirubra*) au moyen d'un procédé moderne : l'écorce finement moulue est mélangée à de la chaux, puis épuisée par l'huile minérale bouillante ou le benzène. On fait passer les alcaloïdes à l'état de sels avec une solution d'acide sulfurique ; on purifie et on précipite finalement les alcaloïdes totaux.

« Ce produit sera de couleur presque blanche, et contiendra d'ordinaire des proportions relativement importantes de quinine,

de cinchonidine et de cinchonine, des traces de quinidine, ainsi que des alcaloïdes amorphes dans une proportion ne dépassant pas 20 %.

**TOTAQUINA TYPE II.** — « Ce type sera obtenu à l'aide de résidus de la fabrication de la quinine (ce terme visant également des produits tels que le Cinchona fébrifuge) auxquels on ajoutera de la quinine pour avoir une proportion de 15 % de celle-ci.

« Ce totaquinina renferme généralement beaucoup de cinchonine, 15 % de quinine environ, à peu près autant de cinchonine, très peu de quinidine et des alcaloïdes amorphes dans une proportion ne dépassant pas 20 %.

**Méthodes d'analyse du Totaquina.** — Les procédés de dosage donnés officiellement par la sous-commission d'Hygiène de la S. D. N. sont de deux sortes, A et B, selon que l'on s'adresse à un Totaquina du type I ou du type II.

Le procédé A s'applique au Totaquina du type I, le procédé B, étudié spécialement, à celui du type II.

Celui de la Pharmacopée anglaise (éd. 1932) est sensiblement identique au procédé A.

#### **Méthodes proposées par la S. D. N.**

« *Procédé A. Alcaloïdes totaux.* — Dissoudre à chaud 1 gr. 55 de Totaquina (1) dans 75 cc. d'alcool à 96 % ; refroidir la solution, filtrer, évaporer à sec la liqueur filtrée et peser le résidu (a).

« Dissoudre ce résidu dans 10 cc. d'acide chlorhydrique normal, ajouter 20 cc. d'eau distillée, filtrer et laver le filtre avec de l'eau distillée de façon à obtenir 75 cc. de solution filtrée ; chauffer cette solution et neutraliser avec de la soude caustique demi-normale (2), en utilisant le papier de tournesol comme indicateur. Chaque cc. d'acide chlorhydrique normal est équivalent à 0,310 d'alcaloïdes totaux. »

« *Quinine et Cinchonidine.* — Ramener par évaporation la solution ainsi préparée à 50 cc., laisser reposer pendant deux heures et filtrer. Laver le filtre à l'eau distillée, de façon à obte-

(1) Quantité choisie sur l'avis du Dr GROOTHOFF, car elle donne par la suite 1 gr. environ de tartrates.

(2) Pour employer une plus grande quantité de solution et donner plus de précision au dosage, croyons-nous.

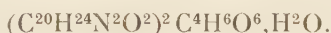
nir 100 cc. de liqueur filtrée ; évaporer à nouveau pour ramener le volume à 50 cc. et, pendant que la solution est encore chaude, ajouter 10 cc. d'une solution à 40 % de tartrate de sodium ; acidifier légèrement par addition de quelques gouttes d'une solution d'acide tartrique à 10 % et laisser reposer jusqu'au lendemain.

« Recueillir le précipité de tartrates de quinine et de cinchonidine sur un filtre ; le laver à froid à l'eau distillée, de façon à amener la solution filtrée à 80 cc., sécher le précipité à 105° pendant trois heures et peser.

« Ajouter 60 milligrammes au poids trouvé pour compenser la solubilité des tartrates de quinine et de cinchonidine.

« Les proportions relatives de quinine et de cinchonidine dans ce précipité peuvent alors être déterminées au moyen des données ci-après :

« Le tartrate de quinine, séché à 105°, a la formule



« Il contient 79,41 % de quinine basique et dans les conditions décrites ci-dessous a un pouvoir rotatoire de — 8°85.

« Le tartrate de cinchonidine, séché à 105° C, a la formule  $(C^{19}H^{22}N^2O)^2 C^4H^6O^6$  ; il contient 79,68 % de cinchonidine basique et, dans les conditions décrites ci-dessous, a un pouvoir rotatoire de — 5°48.

« Pour chaque 1 % de tartrate de quinine présent dans le précipité, le pouvoir rotatoire du tartrate de cinchonidine augmente par conséquent de :

$$\frac{8,85 - 5,48}{100} = -0,0337^{\circ}.$$

« Dissoudre 0,5 gr. du précipité sec de tartrates dans 3,75 cc. d'acide chlorhydrique normal et amener à 25 cc. avec de l'eau distillée ; ajouter 25 milligrammes de charbon de bois pour décolorer ; agiter, filtrer dans un tube de 2 décimètres et observer l'angle de déviation au polarimètre à la lumière du sodium.

« EXEMPLE : 1,55 gr. d'un échantillon de Totaquina donne 1,2 gramme de précipité de tartrates dont le pouvoir rotatoire est de — 7,20. La proportion de tartrate de quinine dans le précipité est donc de  $\frac{7,20 - 5,45}{0,0337} = 51 \%$  et celle du tartrate de cinchonidine par différence de 49 %.

« A l'aide de ces chiffres, les quantités de quinine et de cinchonidine dans l'échantillon de Totaquina peuvent être facilement calculées comme suit :

$$\frac{51 \times 1,2 \times 79,41}{100 \times 100} = 0,486 \text{ gr. de quinine} = 31,35 \, \%$$

$$\frac{49 \times 1,2 \times 79,68}{100 \times 100} = 0,468 \text{ gr. de cinchonidine} = 30,20 \, \%$$

« Pour doser la quinine et la cinchonidine par la méthode polarimétrique il importe que les tartrates précipités soient purs et peu colorés. Sinon, les précipiter à nouveau en les dissolvant dans une solution d'acide tartrique portée à ébullition, puis y ajouter une solution d'ammoniaque ou de soude caustique jusqu'à réaction tout juste alcaline. Laisser reposer le précipité jusqu'au lendemain, puis filtrer, laver, sécher, etc... Continuer comme ci-dessus ».

« *Dosage de la quinine et de la cinchonidine par la détermination de son contenu en radical méthoxyle.* — Comme la quinine contient un groupe méthoxyle et la cinchonidine n'en contient aucun, il est possible d'évaluer la proportion de quinine que contient le mélange de précipités de tartrates par le dosage du méthoxyle selon la méthode de Zeisel.

« A cet effet, on peut utiliser directement soit le mélange de tartrates séchés à 105°, soit le mélange des bases récupérées du précipité des tartrates.

« On n'est pas d'accord sur la valeur de cette méthode, mais on a jugé intéressant de la mentionner à titre de variante à la méthode polarimétrique.

« **CINCHONINE.** — Agiter les 80 cc. de solution filtrée des précipités de tartrates avec 70 cc. de chloroforme et 10 cc. de soude caustique à 16 %. Séparer le chloroforme et agiter à nouveau avec une même quantité de chloroforme. Réunir les solutions chloroformiques et évaporer à sec; sécher le résidu (*b*) et peser. Ce résidu contient de la cinchonine, de la quinidine, des alcaloïdes amorphes et les bases correspondant à 60 mmgr. des tartrates de quinine et de cinchonidine (correction pour solubilité).

« Dissoudre à chaud le résidu *b* dans 15 à 25 cc. d'alcool à 96 % et refroidir; ajouter un volume égal d'eau distillée et laisser reposer jusqu'au lendemain pour permettre la séparation complète de la cinchonine.

« Filtrer, laver avec 25 cc. d'alcool à 50 %. Sécher à 105° et peser.

« Ajouter à titre de rectification 1 mmgr. de cinchonine par cc. d'alcool employé. »

« **QUINIDINE.** — Chauffer la liqueur filtrée du précipité de cinchonine au bain-marie jusqu'à évaporation de l'alcool; neu-

traliser à l'acide chlorhydrique ; filtrer, ajouter 5 gr. d'iodure de sodium et laisser reposer jusqu'au lendemain pour permettre la précipitation complète des iodhydrates d'alcaloïdes ; filtrer ; laver le résidu avec un peu d'eau, puis à deux reprises, avec chaque fois 5 cc. d'alcool à 94 %. Sécher l'iodhydrate de quinine à 105° et peser en ajoutant à titre de rectification 0,8 mmgr. pour chaque cc. d'alcool employé.

« Le poids rectifié multiplié par 0,717 donne la quantité de quinine. »

« *Alcaloïdes amorphes.* — Le poids des alcaloïdes amorphes est égal à la différence entre le poids du résidu (b) et la somme des poids de la cinchonine et de la quinine. »

« *Autre procédé pour déterminer la teneur en cinchonine et en quinine.* A bis. — Verser la solution filtrée des précipités de tartrates dans un séparateur contenant 80 cc. d'éther exempt d'alcool et un excès de soude, agiter. La couche aqueuse est transférée dans un second séparateur et agitée à deux reprises avec chaque fois 80 cc. d'éther, l'éther utilisé étant remis dans le premier séparateur.

« Reprendre les solutions éthérées (contenant généralement de la cinchonine en suspension) avec un peu d'eau ; extraire les alcaloïdes de l'éther en agitant à trois reprises avec de l'acide sulfurique normal (10, 10 et 5 cc.) et, en dernier lieu, avec 10 cc. d'eau.

« Réunir les solutions acides et aqueuses et les verser dans un séparateur contenant 25 cc. d'éther (exempt d'alcool) et 30 cmc. de soude normale ; agiter et laisser reposer pendant 1 heure. Séparer par filtration la cinchonine précipitée en employant un peu d'eau pour faciliter le transfert complet du précipité sur le filtre.

« Décanter l'éther et le repasser sur le filtre. Agiter à nouveau la solution aqueuse à deux reprises, avec chaque fois 25 cc. d'éther et utiliser ces solutions éthérées pour laver le précipité. Sécher le précipité à 100° et peser en ajoutant 0,08 gr. (rectification pour la solubilité de la cinchonine dans l'éther).

« Verser la liqueur filtrée du précipité de la cinchonine dans un séparateur, et laver le flacon à filtrer avec un peu d'eau et d'éther qu'on ajoute au liquide dans le séparateur. Enlever la couche aqueuse et extraire les alcaloïdes de l'éther en agitant avec 10, 10,5 et 5 cc. d'acide acétique à 10 % après les avoir utilisés pour laver les résidus d'alcaloïdes demeurés dans le flacon à filtrer ou dans le tuyau de l'entonnoir.

« Porter à ébullition cette solution acide, la neutraliser avec

de l'ammoniaque à 10 % et l'additionner de 5 gr. d'iodure de potassium ; laisser reposer jusqu'au lendemain ; filtrer.

« Chauffer les résidus avec 5 cc. d'alcool à 50 %, filtrer et laver le précipité cristallin sur le filtre avec 5 cc. d'alcool à 50 % ; sécher le précipité à 100° et peser en ajoutant 0,008 gr. à titre de rectification pour la solubilité de l'iodhydrate de quinidine. Le poids ainsi trouvé, multiplié par 0,717, donne le poids de la quinidine. »

PROCÉDÉ B. — « Procédé modifié pour le dosage du Totaquina du type II.

« Pour les totaquinas du type II qui peuvent être plus colorés que ceux du type I et contenir plus de cinchonine, il est préférable d'éliminer tout d'abord cette dernière.

« A cet effet, dissoudre le résidu (a) (1) dans 25 cc. d'alcool à 96 % ; refroidir la solution. Ajouter 25 cc. d'eau distillée et laisser reposer jusqu'au lendemain ; filtrer, laver avec 25 cc. d'alcool à 50 % ; sécher et peser.

« La liqueur filtrée du précipité de cinchonine est alors traitée selon le procédé indiqué ci-dessus pour le résidu (a) en vue du dosage de la quinine, de la cinchonidine et de la quinidine. »

*Modification au procédé B, soit B 1 ce nouveau procédé.*

« CINCHONINE. — Dissoudre 10 gr. de Totaquina dans 50 cc. d'acide chlorhydrique à 10 % et transférer dans un grand séparateur contenant environ 750 cc. d'éther pur. Agiter vigoureusement et ajouter un excès de solution ammoniacale (poids spécifique = 0,959) ; agiter encore une cinquantaine de fois et laisser reposer ; puis filtrer la cinchonine au moyen de la trompe à vide.

« Laver cette cinchonine brute à la trompe avec de l'alcool à 50 %, puis avec de l'acétone jusqu'à ce que le liquide qui filtre soit pour ainsi dire incolore. Evaporer à sec la solution filtrée ; elle contient presque uniquement des alcaloïdes amorphes. Sécher et peser la cinchonine ainsi lavée.

« QUININE-CINCHONIDINE. — Verser la liqueur filtrée du précipité de cinchonine brute dans un second séparateur (la majeure partie de l'éther employé en premier lieu restant dans le premier séparateur), et secouer à nouveau avec 500 cc. d'éther. Laisser reposer et décantier la partie aqueuse, qu'on conservera. Mélanger les deux solutions éthérées et traiter successivement par 100, 50 et 20 cc. d'acide tartrique à 5 %, en laissant déposer

(1) Obtenu en dissolvant la prise d'essai dans l'alcool à 96°, filtrant et évaporant à sec à poids constant.

chaque liquide de lavage avant de le transvaser. Réunir et amener à ébullition ces solutions acides ; neutraliser avec de la soude à 20 %, en utilisant comme indicateur le papier de tournesol.

Laisser cristalliser environ dix-huit heures les tartrates de quinine et de cinchonidine.

Filtrer ce mélange de tartrates ; effectuer deux lavages rapides à l'eau froide ; sécher et peser. Le mélange de tartrates est alors recristallisé (voir procédé A), et examiné au polarimètre.

Transférer la liqueur filtrée dans un séparateur renfermant environ 500 cc. d'éther pur ; ajouter un excès d'ammoniaque à 10 % et secouer vigoureusement. Laisser déposer, transvaser la couche aqueuse dans un autre séparateur contenant 500 cc. d'éther pur et secouer.

Ajouter la partie aqueuse à celle mise de côté après la première extraction.

Réunir les deux éthers de lavage et les traiter avec 80, 40 et 30 cc. d'acide sulfurique à 2,5 %. Transférer les liquides de lavage acides dans un séparateur plus petit ; ajouter environ 50 cc. d'éther pur et un excédent d'ammoniaque à 10 %. Agiter, puis laisser reposer pendant vingt-quatre heures pendant lesquelles une nouvelle petite quantité de cinchonine cristallisera.

Filtrer, sécher et peser ; ajouter le poids trouvé à celui de la cinchonine obtenue lors de la première opération.

« QUINIDINE. — Agiter la solution filtrée à deux reprises avec chaque fois 500 cc. d'éther et ajouter la portion aqueuse aux deux liqueurs alcalines. Réunir les deux éthers de lavage et les traiter par 50, 40 et 30 cc. d'acide sulfurique à 2, 5 % ; amener à ébullition cette solution acide et neutraliser avec de la soude à 20 % en utilisant le papier de tournesol comme indicateur. Ajouter un excédent d'iodure de potassium (environ 10 gr.) et laisser reposer le précipité jusqu'au lendemain.

La liqueur est décantée et conservée.

Ajouter environ 20 cc. d'alcool à 50 % au précipité, puis porter à environ 50° en agitant pour dissoudre l'iodhydrate amorphe. Récupérer les cristaux d'iodhydrate de quinidine par filtrage à la trompe et laver avec deux ou trois petites quantités d'alcool à 50 % jusqu'à ce que tout l'iodhydrate amorphe soit dissous. Sécher et peser l'iodhydrate de quinidine (poids  $\times 0,717$  = quinidine).

Évaporer l'alcool, ajouter la liqueur filtrée aux autres liqueurs alcalines et extraire le tout avec de l'alcool amylique benzolé [Pharmacopée britannique, 1914 (I)] ; évaporer à sec et peser

(1) Benzène 3 parties en vol. .... } mêler, décantier la petite quantité  
Alcool amylique 1 partie. .... } d'eau qui se dépose.

l'alkaloïde résiduel ; le poids trouvé est ajouté au poids de l'alkaloïde amorphe obtenu précédemment. »

**Méthode de la British Pharmacopœia, 6<sup>e</sup> éd. (1932)**

*Pharmacopée anglaise 1932, page 457.* — « Le totaquina est un mélange d'alkaloïdes de l'écorce de *C. succirubra*, *C. robusta* et autres semblables sortes de *Cinchona*.

« Il ne contient pas moins de 70 % d'alkaloïdes quinquiques cristallisables, parmi lesquels il y a au moins un cinquième de quinine. » (2)

« *Caractères* : Coloration peu définie, ou jaune vert pâle, ou brun pâle ; d'odeur nulle, de goût amer.

« Presque toujours insoluble dans l'eau froide ; presque complètement soluble dans l'alcool froid (95 p. cent), partiellement soluble dans l'éther, presque complètement soluble dans le chloroforme, partiellement soluble dans le benzène et dans le pétrole léger (bouillant entre 50 et 60°).

« La solution dans l'alcool (95 p. cent) est alcaline au tournesol ».

« *Caractères d'identité.* — Chauffé graduellement dans un fort tube à essai, il donne une vapeur alcaline.

A 0,1 pour cent en solution aqueuse, et avec la quantité minimum d'acide sulfurique dilué, il donne une fluorescence bleue.

A 5 cc. de solution aqueuse à 0,1 %, préparée avec la quantité minimum d'acide sulfurique dilué, additionnée d'eau de brome, une couleur jaune se produit, et, par addition d'1 cc. d'ammoniaque, on obtient une couleur vert émeraude (2).

« *Caractères de pureté.* — Sur une prise d'essai de 0,5 gr. chauffée d'abord à 70° pendant une heure, puis finalement séchée à 100°, il ne doit pas perdre plus de 0,025 gr. et il doit laisser à l'incinération moins de 0,025 de résidu.

« *ESSAI.* — Pour la quinine et les alkaloïdes totaux cristallisables.

Dissoudre 2 gr. dans un mélange de 20 cc. d'acide sulfurique normal, 40 cc. d'eau et 40 cc. d'alcool (95°). Chauffer à ébullition et ajouter de la lessive de soude  $\frac{N}{10}$ , en maintenant le liquide chaud durant l'opération, jusqu'à ce que la solution soit exactement alcaline au tournesol. Refroidir, ajouter de l'acide

(1) Soit près de 15 %.

(2) C'est la réaction de la thalléioquinine.

sulfurique  $\frac{N}{10}$  goutte à goutte jusqu'à ce que la solution soit acide au tournesol.

« Faire bouillir 1 ou 2 minutes, refroidir encore et, si nécessaire, le rendre nettement acide au tournesol. Faire bouillir et filtrer dans un flacon taré.

Rincer les ballons et le filtre avec de l'eau bouillante, jusqu'à complète extraction des alcaloïdes, et réunir les liquides de lavage au filtrat.

Evaporer celui-ci jusqu'à ce qu'il soit réduit à 120 gr. environ.

« Ajouter 30 gr. de tartrate double de sodium et potassium pulvérisé, agiter jusqu'à dissolution, et laisser reposer 24 heures. Filtrer le précipité à travers un filtre spécial (à acides) et laver le flacon et le filtre avec 80 cc. d'une solution à 25 % de tartrate double de potassium et sodium, ajoutée petit à petit. Garder le filtrat et les eaux de lavage. Retourner le filtre et le précipité dans un flacon, avec 40 cc. de lessive de soude et 80 cc. de chloroforme, laisser reposer, remuer de temps en temps jusqu'à complète dissolution.

Séparer le chloroforme, laver le flacon et le liquide aqueux avec d'autres parties de chloroforme jusqu'à complète extraction des alcaloïdes.

Laver le mélange chloroformique avec un peu d'eau.

Séparer le chloroforme, y ajouter 5 cc. d'alcool (95 %) et évaporer.

Sécher le résidu à 100°, le peser ; il représente le poids total de quinine et cinchonidine.

Déterminer la proportion de quinine dans le mélange des deux alcaloïdes par la détermination du *méthoxyl*, en employant 0,2 gr. de produit ; 1 % de méthoxyl équivaut à 10,45 % de quinine anhydre.

Placer le filtrat et les eaux de lavage venant des tartrates précipités dans un séparateur contenant 80 cc. d'éther et 20 cc. de lessive de soude, et agiter.

Placer le liquide aqueux dans un 2<sup>e</sup> séparateur avec deux quantités successives de 80 cc. d'éther, épuiser et réunir cet éther au 1<sup>er</sup> séparateur. Laver les mélanges étherés avec un peu d'eau, et extraire les alcaloïdes en remuant avec des quantités successives de 10, 10, puis 5 et 5 cc. d'acide sulfurique N, puis finalement avec 10 cc. d'eau.

Placer le mélange aqueux et acide dans un séparateur contenant 25 cc. d'éther et 30 cc. de soude N, agiter, et laisser reposer une heure.

Réunir la cinchonine précipitée sur un filtre taré, employer

un peu d'eau pour faciliter le transfert du précipité sur le filtre. Séparer l'éther du filtrat et repasser l'éther à travers le précipité sur le filtre.

« Agiter le liquide aqueux avec deux quantités séparées de 25 cc. d'éther et employer cette solution pour laver le précipité. Sécher à 100° le précipité, peser le résidu de cinchonine.

Quand le poids est obtenu, ajouter 0,08, dans le but de corriger la solubilité de la cinchonine dans l'éther.

Placer le filtrat éthéré de cinchonine dans un séparateur, laver extérieurement le filtre et le flacon avec un peu d'eau et d'éther, et ajouter le liquide de lavage dans le séparateur.

Séparer le liquide aqueux, et extraire l'alcaloïde de la solution éthérée en agitant avec des quantités successives de 10, 10, 5 et 5 cc. de solution aqueuse à 10 % d'acide acétique glacial, que l'on avait à l'avance utilisée pour laver le reste des alcaloïdes dans le flacon à filtrer ou dans la douille de l'entonnoir.

Chauffer les solutions acétiques aux alentours du point d'ébullition, neutraliser avec une solution d'ammoniaque, et ajouter 5 gr. d'*iodure de potassium*.

Laisser reposer toute la nuit, et décantier le liquide surnageant clair sur un filtre. Rassembler le précipité avec 5 cc. d'alcool à 50 %, filtrer le liquide et laver le résidu cristallin sur le filtre avec 5 cc. d'alcool à 50 %.

Chauffer le précipité à 100°, et peser le résidu d'iodhydrate de quinidine.

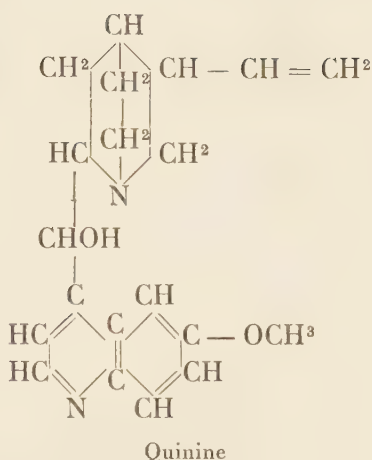
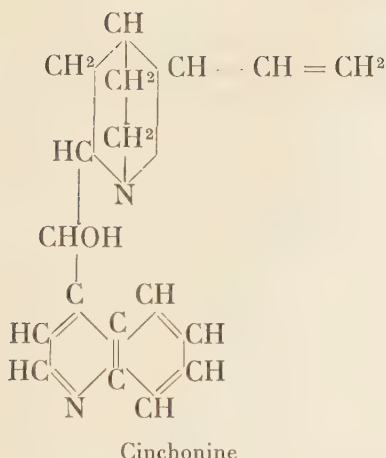
Quand le poids est obtenu, ajouter 0,08, pour corriger la solubilité.

Chaque gramme d'iodhydrate de quinidine équivaut à 0,717 gr. de quinidine.

La somme des pourcentages de quinine, cinchonidine, cinchonine, quinidine, donne le pourcentage des alcaloïdes cristallisables. »

Les imprécisions que tous lecteur peut constater dans cette « définition » entraînent les remarques suivantes :

1° Quelle que soit la méthode envisagée, on ne préconise de doser dans le Totaquina que les quatre alcaloïdes les plus importants : quinine et quinidine, stéréoisomères, de formule  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ , cinchonine et cinchonidine, également stéréoisomères, de formule  $C^{19}H^{22}N^2O$ .



Ces quatre alcaloïdes, comme on sait, possèdent un noyau identique : noyau quinoléique relié à un noyau quinuclidique par une fonction alcool secondaire, ce dernier noyau ayant un hydrogène d'un carbone latéral substitué par une chaîne vinylique —  $\text{CH} = \text{CH}^2$  et possédant de ce fait une liaison éthylénique.

De plus, on sait que les formules de la cinchonine et de la quinine ne diffèrent que par la présence, dans la quinine, d'un groupe méthoxyle  $\text{OCH}^3$  substitué à un hydrogène.

Le dérivé phénolé simple correspondant est la cupréine ; la quinine n'est que la méthylcupréine, et la cupréine qu'une oxycinchonine.

De ces quatre alcaloïdes, les isomères gauches sont précipitables à l'état de tartrates (quinine et cinchonidine), les droits ne possédant pas cette propriété.

Mais ce ne sont pas les seuls alcaloïdes retirés des quinquinas.

On en connaît actuellement plus de 25, qui, tous, sont des espèces chimiques déterminées et qui, en général, constituent des groupes d'isomères.

Les principaux sont les suivants (1) :

(1) KLEIN (G.). Handbuch der Pflanzenanalyse, 1932, *IV*, J. SPRINGER, Wien, 1932, p. 772.

Quinine,  
Quinidine,  
Cinchonine,  
Cinchonidine,  
Quinicine,  
Hydroquinine,  
Hydroquinidine,  
Diconquinine,  
Dicinchonine,  
Quinamine,  
Conquinamine,  
Paricine,  
Javanine,  
Hydrocinchonine,  
Hydrocinchonidine,  
Homocinchonine, Homocinchonicine, Homocinchonidine  
(= Cinchonine.)

Ces alcaloïdes d'importance très inégale n'existent pas au complet dans n'importe quelle écorce et il est possible même qu'au cours de l'extraction, les différentes manipulations aient pu donner naissance à certains d'entre eux.

Nous n'avons pas à développer ici l'histoire de la découverte des alcaloïdes du quinquina; signalons seulement que, des quatre qui nous intéressent, les deux premiers : quinine et cinchonine, furent mis en évidence par PELLETIER et CAVENTOU et que les deux autres, cinchonidine et quinidine, ont eu leur existence prouvée à la suite des travaux de PASTEUR sur l'isomérisation optique.

Ces quatre bases figurent en forte proportion dans les écorces communes de *Cinchona*, les autres alcaloïdes cités n'existant, peut-on dire, qu'à l'état de traces.

C'est ce qui explique que, dans une préparation telle que le Totaquina, les auteurs n'aient envisagé que le dosage des quatre plus importants.

À la simple lecture des deux procédés de dosage donnés précédemment, on remarque que le principe est le même : séparation de la quinine et de la cinchonidine à l'état de tartrates insolubles (après extraction par un acide des alcaloïdes totaux), filtration, et sur le filtrat de ces tartrates,

détermination de la quantité de cinchonine par son insolubilité dans l'éther ou dans l'alcool à 50° ; précipitation, après filtration, de la quinidine à l'état d'iodhydrate insoluble.

Les alcaloïdes amorphes évalués en bloc sont obtenus, par différence dans le procédé de la S. D. N., la Pharmacopée anglaise ne se préoccupant que de *doser les alcaloïdes cristallisables*.

2° Il est toutefois nécessaire de remarquer que ce procédé ne diffère que par de petits détails de la méthode indiquée par PORTES en 1900 (1).

3° La méthode polarimétrique préconisée par la S. D. N. n'a pas été adoptée par la Pharmacopée anglaise ; c'est en effet une méthode indirecte et sujette à caution si nous en croyons le rapport même de la Commission d'Hygiène qui signale des discordances entre les résultats des différents expérimentateurs. Deux auteurs italiens : MONTEMARTINI et BOVINI, vont jusqu'à dire qu'il semble théoriquement impossible de déterminer un des alcaloïdes en présence des autres par la méthode polarimétrique (2).

Ces expérimentateurs en effet écrivent que, lorsque deux alcaloïdes du quinquina sont mêlés en solution, soit à l'état de sels ou à l'état libre, le pouvoir rotatoire du mélange n'est pas égal, à la température ordinaire, à la somme des pouvoirs rotatoires des deux composants. Chacun des composants influence le pouvoir rotatoire de l'autre.

4° De plus une autre cause d'erreur apparaît possible, c'est celle que signalent DIETZEL et SÖLLNER, énonçant que l'acide tartrique possède sous forme de sels un plus grand pouvoir rotatoire qu'à l'état libre et que l'addition d'un acide fort à une solution de tartrates a pour effet de diminuer le pouvoir rotatoire (3).

(1) PORTES (L.). Rapport sur l'unification des méthodes d'analyse des quinquinas. *Union pharm.*, 1900, , p. 402.

(2) MONTEMARTINI (C.) et BOVINI (F.). Variazioni dell'influenza reciproca esercitata dagli alcaloidi della china sul loro potere rotatorio in funzione della temperatura. *Gazz. chim. ital.*, 1916, (1), p. 153-171.

(3) DIETZEL (R.) et SÖLLNER (K.). Ueber die optische Drehung einiger Chinaalkaloïde. *Arch. der Pharm.*, 1930, 268, p. 629-636.

Il est possible que ces raisons aient poussé le Comité de rédaction de la Pharmacopée anglaise à adopter le dosage de la quinine dans le mélange des bases récupérées à partir des tartrates, par la méthode de dosage du méthoxyle selon le procédé de ZEISEL, qui peut être schématisé comme suit :

La quinine possède un groupement méthoxyle que ne possède pas la cinchonidine. Il est possible, grâce à l'action déméthylante de l'acide iodhydrique, de former à partir de ce groupement et quantitativement de l'iodure de méthyle qui sera entraîné dans une solution titrée d'azotate d'argent ; le précipité d'iodure d'argent formé sera pesé ou déterminé selon la technique de CHARPENTIER et VOHLARDT.

**Remarques personnelles sur l'application des techniques précédemment décrites.** — En dehors de ces critiques, qui nous sont suggérées par la simple lecture comparée des deux modes de dosage, nous allons exposer les quelques difficultés que nous avons rencontrées dans la simple application des techniques de dosage précédemment proposées.

PROCÉDÉ A. — 1° La prise d'essai nous paraît un peu forte. Quant à celle du procédé que nous avons dénommé B<sub>1</sub>, elle est nettement exagérée : 10 grammes !

Quand il s'agit d'évaporer la solution alcoolique de Totaquina, tout à fait au début du dosage, pour obtenir le résidu *a*, le texte de la S. D. N. ne donne aucune indication, aussi croyons-nous bon de décrire le mode opératoire que nous avons employé.

1,50 environ de Totaquina desséché est pesé dans un grand cristalliseur taré. On dissout le produit dans une quantité variable d'alcool à 96 % chaud, filtre à la trompe sur un filtre en verre poreux ; on transvase ensuite en rinçant avec de petites quantités d'alcool à 96 % chaud, dans un petit ballon en pyrex taré, et on distille au bain-marie bouillant jusqu'à évaporation complète de l'alcool.

On finit d'éliminer l'alcool par chauffage à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant. On pèse alors le résidu *a* (1).

2° Le résidu une fois repris par l'acide chlorhydrique normal (10 cc.), on doit neutraliser la liqueur acide par la soude demi-normale, en présence de papier de tournesol. Il faut procéder « à la touche » et le point exact du virage est assez délicat à observer, ce qui, évidemment, peut occasionner des erreurs dans l'appréciation de la quantité d'alcaloïdes totaux.

3° Le procédé A préconise de procéder à une double réduction à 50 cc. du filtrat neutralisé du résidu *a* ; c'est qu'en effet une matière résineuse, impureté gênante, se trouve de ce fait éliminée en un dépôt adhérent aux parois du vase dans lequel s'effectue l'évaporation.

4° Pour la précipitation de la quinine et de la cinchonidine à l'état de tartrates, le procédé officiel recommande d'employer une solution de tartrate de sodium à 40 % ; or ce dernier tartrate est insoluble à cette dose même, nous croyons donc qu'il s'agit du tartrate double de potassium et de sodium, qui, lui, est soluble, et qui d'ailleurs est le seul des deux figurant à la Pharmacopée anglaise.

Les tartrates mélangés que nous avons obtenus par l'application rigoureuse de cette méthode étaient généralement de couleur pâle et cristallisés en longues aiguilles soyeuses, sauf dans un cas où ils nous sont apparus en « rosaces », et dans un autre où ils étaient formés en « oursins » incolores.

Il est d'ailleurs à présumer que la forme cristalline dépend beaucoup des conditions de température dans lesquelles la précipitation est faite.

Pour obtenir le résidu *b* (2) par extraction au chloroforme des alcaloïdes restants, nous n'avons rien remarqué d'anormal, si ce n'est une émulsion produite en milieu alcalin et qui ne gêne pas autrement la suite des opérations.

(1) En éliminant l'alcool, dans l'obtention du résidu *a*, il se développe souvent une odeur d'aubépine due probablement à une petite quantité d'essence entraînée dans l'extraction du produit.

(2) Obtenu en évaporant les solutions chloroformiques de la cinchonine, quinidine et des alcaloïdes amorphes.

Remarquons que ce résidu *b* nous sert, par différence, à évaluer la quantité d'alcaloïdes amorphes ; or dans ce résidu figurent les bases venant des petites quantités de cinchonidine et de quinidine récupérées à partir de leurs tartrates passés en solution.

Cette opération nous donnera donc toujours un petit excédent d'alcaloïdes amorphes sur le chiffre réel.

5° L'évaluation de la cinchonine et de la quinidine par le procédé A nous a paru difficilement applicable.

En effet la cinchonine qui est précipitée par l'éther et que celui-ci tient en suspension est très difficile à récupérer en totalité, même par rinçages répétés, à cause de son adhérence aux parois de l'ampoule dans laquelle on opère cette extraction.

PROCÉDÉ B. — Il est recommandé dans cette partie de dosage, qui ne doit s'appliquer théoriquement qu'aux Totaquinas du type II, très riches en cinchonine, d'éliminer cette dernière au préalable.

Cette élimination faite, le texte demeure imprécis en recommandant d'opérer comme pour le procédé A.

Or à ce moment on se trouve en présence d'une solution alcoolique à 50° environ des autres alcaloïdes. Il paraît inutile d'évaporer à sec et de reprendre par 10 cc. d'acide chlorhydrique normal et 25 cc. d'eau distillée ; aussi nous sommes-nous contenté de chasser l'alcool au bain-marie, et de neutraliser le résidu aqueux après adjonction de la liqueur acide.

Il est également nécessaire de préparer un résidu *b* sans cinchonine puisqu'il nous servira à doser les alcaloïdes amorphes par différence.

Signalons aussi que, dans les deux procédés A et B, les iodhydrates d'alcaloïdes amorphes apparaissent comme un résidu brunâtre adhérent aux parois du vase, sur lequel se sont déposés les cristaux d'iodhydrate de quinidine, quand ce dernier alcaloïde figure dans le Totaquina analysé.

Quant au procédé B<sub>1</sub>, il nous paraît inapplicable dans un simple laboratoire de recherches courant. Il nécessite

en effet des quantités de solvant disproportionnées pour un simple dosage d'alcaloïdes.

Il existe une différence manifeste entre les Totaquinas officiels que nous avons essayés. Tandis que le produit I, BURROUGHS, WELLCOME and Co, était entièrement soluble, ou presque, dans l'alcool à 95° chaud, le Turin II A laissait un résidu blanchâtre qui se dissolvait à la longue, cette différence venant de la forte proportion de cinchonine dans ce dernier produit.

Voici maintenant les résultats que nous ont donné quelques analyses sur les deux échantillons précités, les seuls des échantillons officiels dont nous ayons pu disposer (1).

Nous avons résumé, sous forme de tableaux, différents résultats d'analyses obtenus sur les mêmes échantillons, pour contrôler la méthode proposée.

Sur le Totaquina type I, BURROUGHS, WELLCOME and Co, nous avons obtenu, en effectuant trois essais :

|                         | I      | II     | III     |
|-------------------------|--------|--------|---------|
| Résidu <i>a</i> .....   | 98 %   | 98 %   | 99 %    |
| Alcaloïdes totaux ..... | 92 %   | 99 %   | 95,2 %  |
| Quinine .....           | 25,4 % | 27,4 % | 23,2 %  |
| Cinchonidine .....      | 20,3 % | 37,7 % | 38,6 %  |
| Cinchonine .....        | 10,4 % | 10,8 % | 14,5 %  |
| Quinidine .....         | 0      | 0      | 0       |
| Alcaloïdes amorphes ... | 12,5 % | 15,5 % | 14,02 % |

Sur la prise d'essai correspondant à la 2<sup>e</sup> expérience, nous avons dosé la cinchonine par les deux procédés décrits sous les noms A et A *bis*. Le résultat donné par le procédé A figure dans le tableau précédent et, par le procédé A *bis*, le pourcentage en cinchonine trouvé a été de 15,09 % et celui de quinidine nul.

Nous avons signalé également qu'ayant voulu contrôler

(1) Echantillons qui nous ont été remis par E. SERGENT, directeur de l'Institut Pasteur d'Alger, que nous remercions bien vivement.

la pureté du produit obtenu sous le nom de cinchonine, par précipitation dans l'alcool à 50°, nous avons trouvé le chiffre de  $\alpha_D = + 226^\circ$  au lieu de  $+ 223^{\circ}4$  indiqué pour les mêmes conditions d'expérience par les traités classiques.

Ayant en outre appliqué la méthode de ZEISEL aux tartrates provenant de la troisième expérience, nous avons remarqué une grande discordance de résultats, puisque, sur trois expériences effectuées, le pourcentage en quinine, d'après cette méthode, a été trouvé, pour le Totaquina utilisé, de 34,8 % et les deux autres fois 36,2 et 36,6 %.

Pour le Totaquina du type II, les résultats ont été les suivants :

|                         | I                                                                                             | II      | III     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|
| Résidu $\alpha$ .....   | 91 %                                                                                          | 91,2 %  | 93 %    |
| Cinchonine .....        | 50,2 %                                                                                        | 46,3 %  | 51,3 %  |
| Alcaloides totaux ..... | 84 %                                                                                          | 82 %    | 77,4 %  |
| Cinchonidine .....      | Déviation lue<br>très inférieure à<br>la normale, im-<br>possible de pro-<br>céder au dosage. | 9,07 %  | 7,8 %   |
| Quinine .....           |                                                                                               | 10,01 % | 12,03 % |
| Quinidine .....         |                                                                                               | 1,4 %   | 1,9 %   |
| Alcaloides amorphes ... | 16 %                                                                                          | 18 %    | 18,5 %  |

Nous remarquons que, dans la première expérience sur le Totaquina du type II, nous avons obtenu une déviation de  $- 3^\circ$  environ qui ne permettait pas de faire un dosage ; cette déviation anormale n'est guère explicable que par la présence d'un corps dextrogyre inclus dans le précipité de tartrates.

Dans ce dernier procédé, la cinchonine une fois séparée, on obtient un poids de précipité de tartrates qui est égal sensiblement à 25 % de la prise d'essai ; cela semblerait nous indiquer que la précipitation à l'état de tartrates se fait mieux en l'absence de cinchonine.

## DEUXIÈME PARTIE

---

Après avoir constaté que, par la méthode de la S. D. N., la détermination des alcaloïdes amorphes était fatalement entachée d'erreur, et que les alcaloïdes amorphes eux-mêmes entraient pour une très faible part dans la composition d'un Totaquina courant, nous avons limité le problème en nous attachant uniquement à doser le plus exactement possible les quatre alcaloïdes existant en plus grande quantité, c'est-à-dire la quinine, la cinchonidine, la cinchonine et accessoirement la quinidine, qui, d'après le *Bulletin d'Hygiène de la S. D. N.*, n'existerait que dans la proportion de 5 % pour l'échantillon de Totaquina qui en contient le plus.

**Principales méthodes proposées pour le dosage des alcaloïdes du quinquina.** — Nous avons trouvé, au cours de recherches bibliographiques, de nombreux procédés de dosage de ces alcaloïdes dans les mélanges d'alcaloïdes totaux de quinquina, preuve que la question n'est ni nouvelle, ni facile à résoudre (1).

Après avoir signalé que la méthode proposée n'est que l'image de la vieille méthode de PORTES déjà citée (2), nous nous sommes aperçu qu'il était difficile de s'éloigner d'un procédé séparant ensemble la Quinine et la Cinchonidine à l'état de tartrates, puis ensuite la Cinchonine, grâce à son insolubilité dans l'alcool à 50 %.

(1) On consultera avec fruit un travail tout récent à ce sujet : Le Dosage des alcaloïdes du quinquina. MONNET (R.). *Thèse Ph. sup.* Alger (1936).

(2) PORTES (L.). *Loc. cit.*

Citons toutefois quelques méthodes préconisées qui, soit de l'aveu même de leurs auteurs, soit par des critiques ultérieures, n'ont rien apporté de nouveau pour la détermination simultanée des alcaloïdes envisagés.

Le premier procédé préconisait la séparation de la quinine à l'état d'héraphathite (1). Le Codex français la sépare par une méthode également très ancienne, basée sur le fait qu'elle est, parmi les alcaloïdes du quinquina, la plus soluble dans l'éther (2).

Puis on a proposé la séparation de la quinine :

A l'état d'oxalate (3) : après avoir dissous les alcaloïdes totaux du quinquina dans l'éther, on agite la solution éthérée avec de l'eau. L'oxalate de quinine est seul insoluble ;

A l'état de chromate (4) : on dissout les alcaloïdes totaux dans l'éther, évapore ce dernier. Le résidu est redissous dans l'acide sulfurique, on neutralise et ajoute une solution de chromate de potassium. Le chromate de quinine se dépose très légèrement souillé du sel correspondant de cinchonidine ;

A l'état de picrate : en la précipitant dans certaines conditions par l'acide picrique (5) ;

Par le sulfate disodique (6) en milieu alcalin, on peut précipiter la quinine seule. Le précipité est purifié par solution dans l'éther, on évapore et pèse ;

(1) DE VRIJ. Prüfung und Bestimmung der Chinaalkaloïde und ihrer Salze, *Ztschr. anal. Chem.*, 1882, 21, p. 296 ; STICHT (G. A.). Determination of quinine as herapathit. *Chemist analyst*, 1929, 18, n° 2, p. 10-11 d'après *Chem. Abs.*, 1929, 23, p. 2251.

(2) SCHMIDT (E.). Ausführliches Lehrbuch der pharmaceutischen Chemie, 1901, 2, Braunschweig, Fr. Vieweg und sohn, p. 1542.

(3) FLORENCE (A.). Dosage des quinquinas. *Bull. Sc. Pharm.*, 1906, 13, p. 365 ; SHIMOYAMA. Ueber die quantitative Bestimmung der Chinaalkaloïde. *Ztschr. anal. Chem.*, 1888, 27, p. 631.

(4) VIGNERON (H.). Contribution à l'essai des quinquinas. Dosage de la quinine. Dosage des alcaloïdes totaux au point de vue pratique. *Journ. Pharm. Chim.*, 1911, (7<sup>e</sup> série), 3, p. 103.

(5) RICHTER (Erw.). Ueber Chininbestimmungen nach dem Deutschen Arzneibuch und eine Methode zur titrimetrischen Bestimmung der Chinins mittels Pikrinsäure. *Apoth. Ztg.*, 1912, 27, p. 949-950, 960-961.

(6) DAVID (L.). Die Trennung der Chinaalkaloïde *Pharm. Ztg.*, 1926, 71, p. 26-28.

A l'état de sulfate (1), en précipitant le sulfate de quinine seul à l'exclusion des sels correspondants des autres alcaloïdes par une forte addition de sulfate de sodium, dans certaines conditions de concentration (2) ;

A l'état de nitroprussiate (3) : la quinine des alcaloïdes totaux est, dans un premier temps, grossièrement précipitée à l'état d'oxalate, ce sel est redissous dans l'acide chlorhydrique, on neutralise, porte à ébullition et ajoute une faible quantité de nitroprussiate de sodium ;

A l'état de combinaison du sulfate de quinine et du phénol, par addition d'une solution alcoolique de phénol à une solution saturée des bases à l'état de sulfates, etc. (4).

D'autres auteurs dosent la quinine soit à l'état de tartrates selon la méthode proposée (5) et ce sont les plus nombreux, soit plus rarement par colorimétrie (6), ces derniers copulant avec un diazoïque la quinine déméthylée par l'acide sulfurique.

Enfin, on a récemment proposé de doser la quinidine seule à l'état de sulfocyanhydrate, mais de l'aveu même de son auteur, cette façon d'opérer, sur un mélange d'alcaloïdes du quinquina, ne présente aucun avantage (7).

Nous avons ainsi un aperçu de tout ce qui a été proposé pour doser les alcaloïdes que nous dénommerons « cristallisables », c'est-à-dire quinine, cinchonidine, cinchonine et quinidine. Aucune des méthodes données n'est parfaite, les

(1) CARLES (P.). Description d'un nouveau procédé quinimétrique, *Bull. Soc. Chim.*, 1872 (2), 18, p. 98-100.

(2) DUNCAN (W.). The estimation of Quinine in Cinchona bark. *Pharm. Journ.*, 1909, 82, p. 429.

(3) KRUYSSÉ (P. J.). Gewichtsanalytische Bestimmung von Chininsulfat als Nitroprussid. *Apoth. Ztg.*, 1913, 28, p. 17.

(4) COTTON (S.). Combinaison du phénol avec le sulfate de quinine. *Bull. Soc. Chim.*, 1875 (2), 24, p. 535-539.

(5) MARTINOTTI (C. et M.). Polarimetric methods applied to analysis of quinetum. *Industria chimica*, 1930, 4, p. 569-571, d'après *Chem. Abs.*, 1930, 24, p. 1180.

(6) SANCHEZ (A.). D'une nouvelle réaction chromatique de la quinine, la quinidine et la cupréine et de son application au dosage de la quinine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1935, 8<sup>e</sup> série, 21, p. 24.

(7) MONNET (R.). Le sulfocyanhydrate de quinidine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1935, 8<sup>e</sup> série, 22, p. 112.

différents alcaloïdes lorsqu'ils sont mêlés, et du fait de leur structure très voisine, jouissent des propriétés réciproques de solubilisation et d'insolubilisation (1).

Parmi les réactions de précipitation de la quinine, deux seules méritent d'être retenues comme étant les plus complètes : celle de l'oxalate de quinine et celle du tartrate.

La première, selon la méthode de FLORENCE, a été tellement critiquée (2) que nous pensons que la séparation de la quinine en tartrate est tout de même le procédé le plus sûr pour une analyse telle que celle d'un mélange d'alcaloïdes totaux.

Le but de ce travail comportant surtout l'étude critique de la méthode proposée par la S. D. N., nous avons étudié systématiquement les différentes parties de celle-ci, avec l'intention de n'apporter que des modifications de détail à la technique (3).

Les trois points suivants ont été plus particulièrement examinés :

1° La quinine et la cinchonidine, prises séparément, sont-elles entièrement précipitables et dosables à l'état de tartrates ?

2° Peut-on retrouver, par précipitation à l'état de tartrates, les constituants d'un mélange quinine et cinchonidine ?

3° Peut-on, par la méthode proposée, doser avec exactitude les composants d'un mélange : quinine, cinchonidine et cinchonine ?

### **Etude systématique de la méthode proposée.**

*1° La quinine et la cinchonidine, prises séparément, sont-elles entièrement précipitables et dosables à l'état de tartrates ?*

(1) GOODSON (J. A.) et HENRY (T. A.). Composition of modern Quinetum. *Quart. Journ. and Year book of Pharmacy*, 1932, 5, p. 161-171.

(2) COHEN (N. H.). Studie over de Kinaalkaloiden bepaling volgens Florence. *Pharm. Weekblad*, 1908, 45, p. 1089.

(3) Nous avons utilisé pour nos recherches des alcaloïdes *purs* qui nous ont été fournis par la *Société du Traitement des quinquinas*, à Paris à laquelle nous sommes heureux d'adresser nos plus sincères remerciements.

Pour vérifier la méthode de dosage de la quinine par précipitation à l'état de tartrates, nous avons pesé un poids de quinine aussi proche que possible de la quantité qui est contenue dans la prise d'essai indiquée de Totaquina.

On l'a dissous dans l'acide chlorhydrique normal et neutralisé avec la soude  $\frac{N}{2}$  en présence de papier de tournesol, suivant en cela point par point la technique préconisée. La neutralité une fois obtenue, on a ajouté 10 cc. d'une solution à 40 % de tartrate double de potassium et sodium. On a laissé la précipitation s'effectuer pendant 24 h., on a ensuite filtré sur creuset en verre poreux, taré, puis le précipité desséché à poids constant a été pesé et on a évalué la quantité de tartrate obtenue, en tenant compte de la solubilité de celui-ci dans la quantité d'eau (en général 80 cc.) mise en jeu lors de la précipitation.

Cette correction de solubilité à 15° correspond à 0,000764 de tartrate de quinine (1) pour un centimètre cube d'eau.

Au cours de la neutralisation, et principalement lorsqu'on approche de la neutralité au tournesol, que ce soit de la quinine ou d'un mélange d'alcaloïdes, on obtient presque toujours un magma poisseux, adhérent à l'agitateur et aux parois du vase.

Ce précipité gênant est dû très vraisemblablement à une insolubilisation correspondant à un relarguage des alcaloïdes par le chlorure de sodium formé dans la neutralisation, lorsque celui-ci atteint une trop forte concentration, ce qui se produit surtout lorsqu'on opère avec des solutions normales.

Au moment d'effectuer la précipitation en tartrate, le procédé de la S. D. N. recommande d'acidifier le milieu par quelques gouttes d'une solution d'acide tartrique.

Pour les premières expériences effectuées, résumées ci-dessous en tableau, nous avons suivi ce mode opératoire.

Le tableau suivant relate les chiffres trouvés :

(1) PORTES (L.). *Loc. cit.*

|                      | Qn<br>pré-<br>levée | Poids<br>théo-<br>rique<br>de<br>tartrate<br>à<br>obtenir | Poids<br>de<br>tartrate<br>trouvé | Poids<br>corrigé | Erreur  | $\alpha_D$ du tartrate obtenu |
|----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|---------|-------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> exp. | 0,4795              | 0,6036                                                    | 0,4925                            | 0,5535           | — 8,5%  | — 8° 93                       |
| 2 <sup>e</sup> exp.  | 0,5170              | 0,6510                                                    | 0,5400                            | 0,6010           | — 7,9 % | — 8° 847                      |
| 3 <sup>e</sup> exp.  | 0,529               | 0,666                                                     | 0,5510                            | 0,6110           | — 8,1 % | — 8° 82                       |

} Dans les mêmes conditions il devrait être de — 8° 85

Qn = Quinine.

L'erreur semble toujours la même, la correction de PORTES nous semble donc un peu faible pour la quinine seule.

Pour le dosage de la cinchonidine, nous avons suivi le même mode opératoire.

L'erreur constatée entre le poids de cinchonidine mis en jeu et le poids retrouvé d'après la quantité de tartrate obtenu, était moindre que pour la quinine, mais la déviation polarimétrique ne correspondait pas du tout à celle que l'on doit obtenir avec la cinchonidine pure, le chiffre trouvé étant toujours inférieur à ce que l'on aurait dû obtenir avec du tartrate de cinchonidine.

| Cd<br>prélevée | Poids<br>théo-<br>rique<br>de<br>tartrate<br>à<br>obtenir | Poids<br>de<br>tartrate<br>trouvé | Poids<br>corrigé | Erreur<br>sur le<br>poids<br>de Cd | $\alpha_D$ de ce<br>tartrate | $\alpha_D$ du tartrate pur<br>dans<br>les mêmes conditions |
|----------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 0,496          | 0,6224                                                    | 0,6110                            | 0,6440           | 3,3%                               | — 5,305                      | — 5° 48                                                    |

Cd = Cinchonidine.

Au cours d'une autre expérience qui n'avait pu être menée à bien, nous avons cependant obtenu sensiblement la totalité du tartrate; sa déviation, prise et rapportée à 0,50 gr. de produit, était de — 4°, 94 au lieu de — 5°, 48. Nous avons aussi remarqué qu'étaient mêlés aux cristaux

de tartrate de cinchonidine d'autres cristaux plus pesants, qui n'avaient pas la même forme cristalline. Une fois isolés, ces cristaux donnaient les réactions de l'acide tartrique, mais laissaient un résidu à l'incinération.

Nous avons donc refait les expériences précédentes *sans acidifier* par l'acide tartrique au moment de la précipitation et nous n'avons plus obtenu de précipitation de cristaux de tartrate minéral mêlés à ceux du même sel de cinchonidine.

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau suivant :

ESSAI SUR LA QUININE.

|                      | Qn<br>pré-<br>levée | Poids<br>théo-<br>rique<br>de<br>tartrate | Poids<br>trouvé | Poids<br>corrigé | Erreur<br>sur poids<br>Qn | $\alpha_D$ du tartrate obtenu |
|----------------------|---------------------|-------------------------------------------|-----------------|------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> exp. | 0,4080              | 0,514                                     | 0,4730          | 0,5340           | 4,6 %                     | —8,81 au lieu de —8,85        |
| 2 <sup>e</sup> exp.  | 0,2220              | 0,2810                                    | 0,2420          | 0,3030           | 7,5 %                     | — 8,76 —                      |

Qn = Quinine.

ESSAI SUR LA CINCHONIDINE.

|                      | Cd<br>pré-<br>levée | Poids<br>théo-<br>rique<br>de<br>tartrate | Poids<br>trouvé | Poids<br>corrigé | Erreur<br>sur poids<br>Cd | $\alpha_D$ du tartrate obtenu |
|----------------------|---------------------|-------------------------------------------|-----------------|------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> exp. | 0,3735              | 0,4685                                    | 0,45.0          | 0,4870           | 3,8 %                     | —5,48 au lieu de —5,48        |
| 2 <sup>e</sup> exp.  | 0,3010              | 0,3770                                    | 0,3515          | 0,3845           | 1,5 %                     | —5,45 —                       |

Cd = Cinchonidine.

Nous voyons donc que l'acidification par la solution d'acide tartrique, lors de la précipitation, semble être inutile, aussi, par la suite, avons-nous fait nos dosages sur des mélanges de quinine et de cinchonidine sans addition d'acide tartrique.

Les erreurs commises pour l'estimation des alcaloïdes à partir du poids de tartrates obtenus, sont relativement assez fortes sur chacune des bases prises séparément, mais s'atténuent sensiblement sur le mélange des deux, comme nous allons le voir maintenant.

2° *Peut-on retrouver par précipitation à l'état de tartrates les constituants d'un mélange de Quinine et de Cinchonidine ?* Il est bien entendu, qu'à part l'acidification à l'acide tartrique, le mode opératoire suivi sur le mélange est identique à celui que nous avons indiqué à propos des essais sur les alcaloïdes séparés. La correction de solubilité seule, du fait même qu'on opère sur un mélange se rapprochant, pour ce qui en est tout au moins du groupe Quinine et Cinchonidine, des quantités existant dans le Totaquina, devient celle proposée par la S. D. N. En opérant dans les conditions énumérées plus haut, elle sera de 6 centigrammes pour une quantité d'eau de 80 cc. ayant séjourné avec les tartrates soit au cours de la précipitation, soit au cours des lavages.

Nous donnons ici les résultats obtenus :

|                      | Prise d'essai              | Poids<br>théorique<br>de tartrate | Poids<br>trouvé | Poids<br>corrigé<br>(corrections<br>S.D.N.) | Erreur<br>sur le poids<br>de tartrates |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> exp. | Qn = 0,8295<br>Cd = 0,4025 | 1,5500                            | 1,4890          | 1,5490                                      | 0,06 %                                 |
| 2 <sup>e</sup> exp.  | Qn = 0,5795<br>Cd = 0,3445 | 1,1580                            | 1,0735          | 1,1335                                      | 2 % env.                               |
| 3 <sup>e</sup> exp.  | Qn = 0,5100<br>Cd = 0,4480 | 1,2044                            | 1,1380          | 1,1980                                      | 0,5 %                                  |
| 4 <sup>e</sup> exp.  | Qn = 0,3690<br>Cd = 0,2650 | 0,7979                            | 0,7460          | 0,8060                                      | 1 %                                    |

Qn = Quinine. Cd = Cinchonidine.

La correction du procédé de la S. D. N. qui apparaissait arbitraire pour des dosages effectués sur chacun des alcaloïdes séparés nous semble donc ici très satisfaisante.

Nous avons fait une remarque intéressante au cours de ces expériences. Pour une densité sensiblement égale, les tartrates de quinine et de cinchonidine n'ont pas la même forme cristalline, celui de quinine se présente en aiguilles soyeuses, celui de cinchonidine, qui semble plus léger, est en paillettes nacrées et, de ce fait, se dépose sur le filtre après celui de quinine.

Si donc on veut, sur le même précipité de tartrates, faire plusieurs dosages, il sera nécessaire de l'homogénéiser en le passant soigneusement au mortier.

Pour poursuivre notre travail de contrôle, nous avons ensuite soumis à l'essai polarimétrique les tartrates que nous avons préparés.

Comme il est recommandé dans la technique, on dissout la prise d'essai de tartrates secs dans 3,75 cc. d'acide chlorhydrique normal ; on complète à 25 cc. dans un petit ballon jaugé ; on ajoute 25 milligrammes de charbon végétal décolorant ; on filtre et on examine au polarimètre.

De la déviation lue, on tire par le calcul la proportion de tartrates de quinine contenu dans le mélange de tartrates et par là, celle de quinine dans la prise d'essai.

Le tableau suivant donne les déviations lues au polarimètre et les proportions de quinine correspondantes :

| Tartrates | Prise d'essai | Déviatiou lue | Ce qui correspond<br>à :     | au lieu de :     |
|-----------|---------------|---------------|------------------------------|------------------|
| N° 1      | 0,4795        | — 7°21        | 0,8330 de Qn<br>0,3987 de Cd | 0,8295<br>0,4025 |
| N° 2      | 0,2695        | — 4°03        | 0,5994 de Qn<br>0,3071 de Cd | 0,5795<br>0,3445 |
| N° 3      | 0,2350        | — 3°38        | 0,5431 de Qn<br>0,4094 de Cd | 0,510<br>0,4480  |
| N° 4      | 0,1985        | — 2°92        | 0,4236 de Qn<br>0,217 de Cd  | 0,3690<br>0,2650 |

Qn = Quinine Cd = Cinchonidine

A l'examen de ces chiffres, la méthode polarimétrique semble donc donner de bons résultats, avec une erreur

maxima de 10 % environ, si l'on se tient dans certaines limites de proportions entre les poids de quinine et de cinchonidine mises en jeu.

Il ne faut pas oublier cependant que c'est une méthode indirecte, qui, se basant sur une observation polarimétrique, permet d'évaluer par le calcul les poids de produits employés. Or, une erreur de 2 minutes seulement sur une simple lecture polarimétrique intervient pour modifier fortement la proportion calculée de tartrate de quinine dans le mélange.

Toutefois, cette méthode est classique ; de nombreux auteurs après PORTES l'ont recommandée ; cependant, d'autres chercheurs se sont bien aperçu de son imperfection et certains même ont été jusqu'à la condamner.

On a pensé que la déviation variait avec l'acidité des solutions (1), avec la température (2), avec la concentration de la solution.

De plus, on ne doit pas perdre de vue que nous avons opéré ici sur des mélanges de deux alcaloïdes. Nous verrons par la suite que, s'il existe dans le mélange une forte proportion de cinchonine, les résultats de la méthode polarimétrique deviennent tout à fait incertains.

Ce fait a d'ailleurs déjà été signalé avant nous (3).

Pour contrôler nos précédentes expériences et nous rendre compte de la valeur du dosage polarimétrique, nous avons préparé des tartrates de quinine et de cinchonidine purs, nous les avons mélangés en proportions connues, nous avons ensuite observé de tels mélanges au polarimètre.

Les tartrates dont nous nous sommes servis, observés sé-

(1) LAPP (Ch.). Nouvelle méthode polarimétrique pour le dosage de la quinine et de ses sels. *Ann. Chim. anal. Chim. appl.*, 1933, 10, p. 289-301 ; M<sup>lle</sup> LIOQUIER (J.). Variation du pouvoir rotatoire des sels de quinine en fonction de la concentration en ions H. *C. R. Ac. Sc.*, 1926, 183, p. 195-198.

(2) MONTEMARTINI (G.) et BOVINI (F.). Variazioni dell influenza reciproca esercitata dagli alcaloidi della china sul loro potere rotatorio in funzione della temperatura. *Gazz. chim. ital.*, 1916, 46, p. 153-171.

(3) GOODSON (J. A.) et HENRY (T. A.). Composition of Modern quinetum. *Quart. Journ. and Y. B. of Pharmacy*, 1932, 5, p. 161-171.

parément, accusaient la déviation théorique qu'ils devaient fournir dans les conditions données par la méthode de la S. D. N. ( — 8°85 pour le tartrate de quinine et — 5°48 pour celui de cinchonidine).

|                      | Tartrate de Qn | Tartrate de Cd | Qn correspondant au poids de tartrate | $\alpha_D$ | Erreur   |                                                                              |
|----------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|------------|----------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> exp. | 0,2270         | 0,1695         | 0,1800                                | —5°63      | 5 % env. | Le calcul donne comme poids de Quinine mise en jeu 0,1712 au lieu de 0,1800. |
| 2 <sup>e</sup> exp.  | 0,2670         | 0,2760         | 0,2120                                | 7°35       | 10 %     | Ici on obtient : 0,1905 au lieu de 0,2120.                                   |

Qn = Quinine. Cd = Cinchonidine.

Les chiffres précédents nous permettent de conclure que la méthode initiale ne donne pas de résultats exacts et c'est ce qui nous a incité à en chercher une autre.

Nous exposerons maintenant le détail de nos expériences sur le mélange des trois alcaloïdes les plus importants : quinine, cinchonidine et cinchonine.

3° *Peut-on, par la méthode proposée, doser avec exactitude les composants d'un mélange quinine, cinchonidine, cinchonine ?* Avant de faire le moindre essai nous nous sommes assuré de deux faits indispensables, à savoir :

a) Que la cinchonine pouvait se retrouver par simple précipitation dans l'alcool à 50 %.

Pour cela, après avoir vérifié par le pouvoir rotatoire spécifique que l'alcaloïde était pur, nous avons prélevé un poids connu de la base desséchée, nous l'avons dissous dans l'alcool à 96 %, à chaud, puis après refroidissement, nous avons ajouté un volume égal d'eau distillée, pour obtenir de l'alcool à 50 %. Cette expérience a été renouvelée trois fois.

La précipitation s'est effectuée durant 24 heures ; après

quoi, la cinchonine filtrée sur creuset G<sub>3</sub> a été desséchée à l'étuve à 110° jusqu'à poids constant et pesée.

Nous avons toujours sensiblement retrouvé le poids de cinchonine mis en expérience, abstraction faite naturellement de la correction de solubilité. Pour cette dernière, d'ailleurs, nous ne sommes pas complètement d'accord avec le texte du procédé de la S. D. N., celle-ci préconisant une addition de 1 mmgr. de cinchonine par cc. d'alcool à 50 % employé. D'après ces expériences, nous pensons qu'il faille plutôt ajouter 0,7 mmgr. Ce chiffre nous a donné pleine satisfaction par la suite, alors que celui donné par la S. D. N. occasionnait des erreurs par excès.

b) De la même façon et sur des prises d'essai différentes, nous avons pleinement vérifié que, *prises séparément*, les deux autres bases : quinine et cinchonidine, étaient solubles dans l'alcool à 50 %. Il en est de même de leur mélange.

Il est également important de faire remarquer que, dans les mélanges de trois alcaloïdes que nous nous proposons d'étudier, les proportions relatives des bases entre elles sont loin d'être les mêmes pour les différentes sortes de Totaquinas considérés (1).

Aussi devons-nous reconstituer dans nos mélanges :

— un Totaquina du type I, contenant, pour une prise d'essai de 1,25 à 1,50 gr. environ, 0,50 à 0,55 de quinine, 0,50 à 0,55 de cinchonidine et 0,30 ou même un peu moins de cinchonine.

— un Totaquina de type II Turin A, renfermant :

0,20 à 0,30 de quinine  
0,20 à 0,30 de cinchonidine  
0,60 à 0,75 de cinchonine

— enfin, un Totaquina de type II Turin B, où les bases sont sensiblement en proportions égales :

0,20 à 0,30 de quinine  
0,15 à 0,20 de cinchonidine  
0,20 à 0,30 de cinchonine

(1) *Bull. trim. de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*, vol. III, extrait n° 11, p. 5.

C'est sur de tels mélanges que tous nos dosages ont été effectués. Nous opérions chaque fois sur une prise d'essai différente, nous tenant cependant dans les limites que nous venons de définir pour les proportions relatives des bases entre elles, craignant par un procédé physique de ne pas être suffisamment certains de préparer un mélange unique bien homogène.

### **Totaquina du type I.**

Nous avons donc commencé avec des mélanges se rapprochant d'un Totaquina du type I.

Les alcaloïdes, soigneusement pesés après dessiccation préalable dans le vide sulfurique, sont dissous dans 10 cc. d'acide chlorhydrique normal ; on ajoute 20 cc. d'eau distillée, on filtre, et on lave le filtre avec de l'eau distillée jusqu'à obtenir 75 cc. de filtrat.

La solution aqueuse est alors réduite à 50 cc., et cette solution limpide est soumise à la précipitation par l'addition de 10 cc. de solution de tartrate double de potassium et de sodium à 40 %, durant 24 heures.

Le précipité est recueilli sur un creuset  $G_3$  précédemment taré, lavé dans les conditions indiquées, puis séché à poids constant et pesé.

Le filtrat est épuisé dans une ampoule à décantation, deux fois par 70 cc. de chloroforme, après alcalinisation du milieu par 10 cc. d'une solution de soude à 16 %. Le chloroforme est évaporé au bain-marie.

Le résidu chloroformique est alors redissous dans le ballon ayant servi à l'opération avec 15 à 20 cc. d'alcool à 95° selon les cas, on laisse refroidir et on ajoute 15 à 20 cc. d'eau distillée froide, selon la quantité d'alcool à 95° précédemment utilisée.

La précipitation s'effectue durant 24 heures ; la cinchonine précipitée amorphe ou microcristalline est retenue sur creuset taré, desséchée et pesée. Le poids obtenu est corrigé en tenant compte de la solubilité de la cinchonine dans l'alcool à 50 %, comme nous l'avons indiqué plus haut.

Les tartrates obtenus sont alors soumis à l'examen polarimétrique et les proportions de quinine et de cinchonine dans la prise d'essai sont calculées selon les indications données par le procédé de la S. D. N.

|                                           | Poids<br>théorique<br>de<br>tartrates<br>à<br>obtenir | Poids<br>corrigé<br>obtenu | Cn<br>retrouvée | Cn<br>retrouvée<br>corrigée | Après observation<br>polarimétrique<br>les quantités<br>d'alcaloïdes<br>obtenues ont été : |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Qn = 0,5695<br>Cd = 0,5030<br>Cn = 0,3420 | 1,3485                                                | 1,3330                     | 0,2850          | 0,3235                      | Qn = 0,5335<br>Cd = 0,5270                                                                 |
| Qn = 0,4725<br>Cd = 0,4205<br>Cn = 0,3095 | 1,1227                                                | 1,1360                     | 0,2390          | 0,2880                      | Qn = 0,5305<br>Cd = 0,3738                                                                 |
| Qn = 0,4445<br>Cd = 0,2870<br>Cn = 0,279  | 0,9200                                                | 0,9690                     | 0,2480          | 0,2600                      | Qn = 0,4270<br>Cd = 0,3210                                                                 |

Qn = Quinine. Cd = Cinchonidine. Cn = Cinchonine.

L'examen de ce tableau nous permet de faire une remarque que nous aurons l'occasion de renouveler au cours de l'exposé de ce travail.

Sauf dans le premier cas, où le poids corrigé des tartrates se trouve en défaut par rapport au chiffre théorique que l'on devrait obtenir, l'erreur par excès qui existe sur le poids de tartrates, contrebalance sensiblement l'erreur par défaut du poids de la cinchonine obtenu, dans les deux derniers dosages.

On peut penser qu'il s'agit ici des réactions réciproques de solubilité et d'insolubilité des alcaloïdes entre eux.

Par la suite, nous verrons que ces erreurs sont beaucoup plus accusées.

Dans ces analyses où le mélange alcaloïdique se rapproche d'un Totaquina du type I, on constate que la précipitation des tartrates et l'estimation de la cinchonine sont obtenues quantitativement d'une façon assez satisfaisante.

Toutefois, devant les résultats incertains que nous donnait l'observation polarimétrique, nous avons eu recours au procédé de dosage de la quinine par la détermination de la quantité de méthoxyle existant dans le mélange de tartrates.

Pour cela, sur des mélanges analogues traités comme précédemment, nous avons soumis les tartrates correspondants à l'action déméthylante de l'acide iodhydrique selon la technique classique de ZEISEL (1).

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

|                                           | Poids<br>de<br>tartrates<br>théorique | Poids<br>de<br>tartrates<br>trouvé | Erreur | Cinchonine<br>retrouvée<br>avec<br>correction | Résultat donné<br>par la méthode<br>de Zeisel |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Qn = 0,3515<br>Cd = 0,3500<br>Cn = 0,3500 | 0,8810                                | 0,9140                             | 3,7 %  | 0,3415                                        | Qn = 0,365                                    |
| Qn = 0,3515<br>Cd = 0,3510<br>Cn = 0,350  | 0,8830                                | 0,9125                             | 3,3 %  | 0,3470                                        | Qn = 0,3606                                   |
| Qn = 0,3510<br>Cd = 0,3510<br>Cn = 0,3510 | 0,8825                                | 0,9360                             | 6,4 %  | 0,3250                                        | Qn = 0,3622                                   |

Qn = Quinine. Cd = Cinchonidine. Cn = Cinchonine.

Ces résultats, comme nous le voyons, sont légèrement supérieurs aux chiffres théoriques, et ceci s'explique, car le poids de tartrates est supérieur à sa valeur réelle, et celui de cinchonine, au contraire, lui est inférieur.

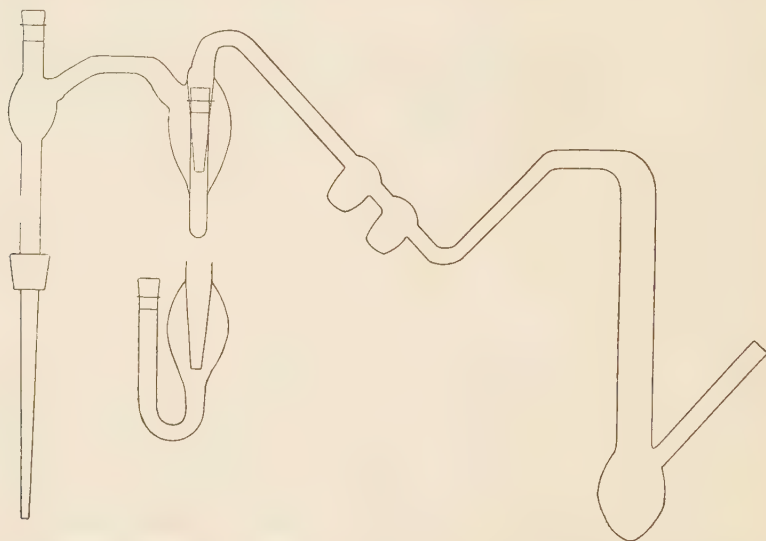
Tout permet alors de supposer qu'une partie de la cinchonine a été entraînée lors de la précipitation des tartrates.

Comme la méthode de ZEISEL ne paraissait pas, tout au moins pour ce Totaquina, être inférieure à la méthode polarimétrique, nous avons voulu nous rendre compte si l'on

(1) MEYER (H.). Analyse et détermination de la constitution des composés organiques, t. 2. Traduct. M. BERNHEIM, Albin Michel, Paris, 1924, p. 899.

pouvait déterminer avec plus de précision la teneur en méthoxyle des tartrates obtenus par la microméthode (1).

Nous avons utilisé pour cela un appareil (2) ayant sensiblement la même structure que celui décrit dans le traité de microanalyse de PREGL, à propos du dosage du groupe méthoxyle fixé à l'azote. Une petite modification a été apportée à l'appareil de PREGL : la partie surmontant le petit ballon où se passe la réaction formait un cylindre d'environ 13 mm. de diamètre intérieur sur une hauteur de 15 à 16 centimètres.



A part cette modification dans l'appareil, notre petit instrument de mesure était identiquement pareil à celui décrit classiquement.

Cette disposition présente l'avantage de condenser presque exclusivement tout l'acide iodhydrique qui distille au-dessus du ballon de réaction, et le flacon laveur ne sert qu'à retenir les traces d'acide iodhydrique passant avec l'iodure de méthyle.

Le flacon laveur, — qui comportait aussi une tubulure

(1) PREGL (F.). La microanalyse organique quantitative. Traduction G. WELTER, *Les Presses universitaires*. Paris, 1923, p. 160.  
(2) PREGL (F.). *Loc. cit.* p. 170.

recourbée remontant en avant du plan du dessin figuré dans l'exposé de PREGL, ce qui a pour but de faciliter le chargement, sans en diminuer la facilité de nettoyage, — était garni de quelques cristaux d'hyposulfite de sodium, environ 2 à 3 gr., et d'une solution de sulfate de cadmium à 5 % dont le niveau atteignait sensiblement la moitié de la hauteur de l'appareil laveur.

Le tube de dégagement des vapeurs d'iode de méthyle débouche dans un petit flacon récepteur conforme au modèle décrit classiquement et rempli aux trois quarts de pyridine pure.

Le gaz, après barbotage dans cette pyridine, passe dans un deuxième barboteur disposé de la même façon et contenant une quantité égale de pyridine.

L'appareil parfaitement sec, garni de pyridine et de solution de sulfate de cadmium, est disposé de façon que le petit ballon plonge environ au 1/3 de son volume dans un bain de glycérine dont on note soigneusement la température. Un appareil de KIPP à gaz carbonique, ou une bombe à gaz carbonique munie d'un dispositif de détente de gaz, assure dans tout le système un courant gazeux réglé à la cadence de deux bulles environ à la seconde, quantité qui est mesurée par le passage du gaz dans un flacon laveur contenant de l'acide sulfurique.

Il est nécessaire de faire une expérience à blanc avant de procéder à un dosage, pour s'assurer que le gaz carbonique employé est exempt de composés méthoxylés et que l'acide iodhydrique est rigoureusement exempt d'acide sulfhydrique.

La densité de l'acide iodhydrique employé doit être exactement de 1,7.

On pèse à la microbalance dans un petit godet de papier d'étain une petite quantité de tartrates. On roule ce godet entre les doigts en ayant soin de ne pas le crever. On l'introduit alors dans le ballon de réaction. Le poids de tartrates à prélever peut varier entre 10 à 20 mmgr., car, opérant sur des tartrates de cinchonidine et de quinine, il y a une grande partie de la substance qui ne renferme

pas de groupe méthoxyle et qui peut donc être considérée comme une matière inerte.

On laisse écouler dans le ballon sur le godet d'étain 1,5 cc. d'acide iodhydrique mesuré à la pipette, additionné de 11 gouttes d'anhydride acétique et d'un cristal de phénol qui ont pour but de faciliter l'attaque.

On relie l'appareil au générateur de gaz carbonique par un petit tube de caoutchouc, et, à l'aide d'un petit bec Bunsen réglé en flamme chauffante très courte, on élève assez rapidement (en 15 minutes environ) la température du bain de glycérine jusque vers 140°.

Au début de la réaction, vers 80°, l'attaque du papier d'étain dégage d'épaisses vapeurs jaunes qui se condensent rapidement, puis l'attaque des tartrates se fait, et la réaction se poursuit normalement.

Quand la température atteint 140°, on diminue le chauffage et on le règle de telle façon que le bain reste encore pendant une demi-heure entre 125° et 135°.

A mesure que se fait le dégagement gazeux, la pyridine prend une couleur de plus en plus jaune d'or, coloration due, croyons-nous, à la formation du sel d'iodométhylpyridinium, et presque uniquement dans le premier flacon récepteur, ce qui tend à prouver que l'absorption de l'iodure de méthyle y est presque complète.

Après une attaque de 30 à 40 minutes, on arrête le chauffage, et on continue à faire passer quelques minutes encore le courant gazeux de gaz carbonique avant d'interrompre l'opération.

La pyridine est versée dans une capsule, les flacons et les tubes sont rincés intérieurement et extérieurement avec de l'alcool à 95°, et ces liquides de lavage sont joints à la pyridine. Le tout est évaporé à sec au bain-marie.

Ceci fait, on reprend le léger résidu par quelques cc. d'eau distillée (10 cc.) et on remet quelques minutes (2 à 3) au bain-marie pour être certain que tout l'iodure se dissout.

En ajoutant le moins d'eau possible, le titrage ultérieur est plus net.

On additionne la solution aqueuse obtenue de 10 cc.

d'azotate d'argent  $\frac{N}{100}$ , puis de 2 à 3 cc. d'un mélange à parties égales d'acide nitrique et de solution saturée d'alun de fer ammoniacal.

Un léger trouble opalescent se produit, on dose l'excès d'argent par retour, au moyen de sulfocyanate de potassium ou d'ammonium  $\frac{N}{100}$  en présence de 5 cc. de benzine (1), selon la technique de CHARPENTIER-VOHLARDT.

Ce virage est très net à la lumière du jour, surtout si l'on se met sur fond blanc. Il est plus délicat à apprécier à la lumière artificielle.

La technique du dosage volumétrique telle que l'indique PREGL (2) comporte un dosage direct de l'iodure avec une solution  $\frac{N}{100}$  d'azotate d'argent par la méthode de MOHR, en milieu neutre, avec le chromate de potassium comme indicateur.

Avant de lui préférer la technique de CHARPENTIER-VOHLARDT, nous avons fait des essais comparatifs des deux méthodes sur une solution d'iodure de potassium sensiblement  $\frac{N}{100}$ .

Le virage dans la méthode de MOHR, étant progressif, est moins net que celui du procédé de CHARPENTIER-VOHLARDT. Dans trois dosages successifs, nous avons titré la quantité d'iodure contenue en solution avec une erreur ne dépassant pas 2 %, avec la dernière méthode.

Le seul inconvénient consiste en ce que les solutions  $\frac{N}{100}$  d'argent et de sulfocyanate ont besoin d'être vérifiées fréquemment, particulièrement celle de sulfocyanate qui varie beaucoup de titre, surtout les premiers jours de sa préparation.

Enfin, il y a avantage, le dosage terminé, à sécher par

(1) La benzine a pour effet d'agglomérer le précipité et de rendre le virage plus net et plus visible.

(2) PREGL (F.). *Loc. cit.*, p. 166.

aspiration d'air chaud à la trompe à vide, l'appareil rincé plusieurs fois à grande eau sous un robinet, plutôt que de le dessécher par le procédé courant à l'alcool-éther ou à l'acétone.

La semi-microméthode de ZEISEL telle que nous l'appliquons au Totaquina nous a donné d'excellents résultats.

Pour vérifier que la semi-microméthode de ZEISEL s'appliquait bien au problème envisagé, nous avons effectué plusieurs essais avec les tartrates provenant d'un mélange synthétique, analogue au Totaquina du type I, après trituration préalable des tartrates au mortier pour avoir un produit homogène. Une partie a servi à l'examen polarimétrique, l'autre au dosage du groupe méthoxyle.

Nous avons donc déterminé le pourcentage en quinine du produit à analyser, en multipliant le poids des tartrates obtenus au cours du dosage par le pourcentage en quinine de ce tartrate trouvé par le dosage du groupe méthoxyle. La quantité de quinine mise en expérience était de 0,4445.

Le tableau suivant donne le résultat de nos dosages, portant sur des prises différentes du même produit :

|     | Prise d'essai | Pourcentage en quinine du tartrate | Evaluation de la quinine de la prise d'essai |                     |                                                                                              |
|-----|---------------|------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | 13 mmgr.      | 48,07 %                            | 0,4422                                       | } au lieu de 0,4445 | Le poids théorique de tartrates que nous avons obtenu dans cette expérience était de 0,9201. |
| II  | 28,3 mmgr.    | 48,96 %                            | 0,4474                                       |                     |                                                                                              |
| III | 16,17 mmgr.   | 49,4 %                             | 0,4551                                       |                     |                                                                                              |
| IV  | 20,85 mmgr.   | 48,77 %                            | 0,4369                                       |                     |                                                                                              |
| V   | 10,52 mmgr.   | 49,1 %                             | 0,4517                                       |                     |                                                                                              |

L'erreur comme on le voit ne dépasse pas 2 %.

Cette méthode permet donc d'effectuer d'une façon satisfaisante le dosage de la quinine dans un mélange de tartrates.

**Essai d'application d'une méthode totale de semi-microdosage à partir du Totaquina.** — La prise d'essai de 1,55 gr. de totaquina nous paraissant un peu forte, et ayant constaté que la microméthode de ZEISEL pourrait s'appliquer aux mélanges d'alcaloïdes, nous avons réduit la prise d'essai à 0,20-0,40 de produit. Cela permet d'opérer en solution  $\frac{N}{10}$  pour la dissolution dans l'acide chlorhydrique, ce qui évite l'apparition de tout magma poisseux précédemment décrit.

Cependant, il était indispensable de trouver un moyen plus sûr que le papier tournesol pour vérifier la neutralisation de l'acide chlorhydrique en excès au cours de la détermination des alcaloïdes totaux. Ce procédé à la touche est d'abord peu précis, le virage au tournesol étant peu net, et, sur une prise d'essai réduite, il aurait eu pour inconvénient de faire perdre des quantités de solution qui n'auraient pas été négligeables.

Beaucoup de méthodes ont été proposées pour la détermination des alcaloïdes totaux des quinquinas. Nous éliminons de suite les méthodes par précipitation, à l'état d'iodomercurates (1), de picrates, de silicotungstates ou de phosphotungstates (2), ou par pesée directe après extraction (3) des alcaloïdes.

(1) IONESCU-MATIU (Al.). « Une nouvelle méthode volumétrique ». *Journ. Pharm. Chim.*, 1926, 8<sup>e</sup> série, 4, p. 533-544 ; IONESCU (Al.) et SPIRESCU (E.). New volumetric method for the determination of alkaloids. *Bull. Soc. Chim. Romania*, 1923, 5, p. 74-80 d'après *Chem. Abs.*, 1924, 18, p. 1631 ; GALLAIS (F.). Recherches sur le dosage volumétrique des alcaloïdes à l'état d'iodomercurates et par azotométrie. *Thèse Doct. Université (Pharmacie)*, Paris, 1935 ; LENCI (Fr.). Sopra un nuovo metodo rapido ed esatto de determinare gli alcaloidi nelle cortecchia di china. *Boll. chim. farm.*, 1915, 54, p. 417-422.

(2) BADIN (E.). Contribution à l'étude du dosage des alcaloïdes totaux du quinquina. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Lyon, 1906- ; PLOYART (L.). Sur le dosage des alcaloïdes dans les préparations officinales de quinquina. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Lille, 1912 ; YVON (P.). Etude sur le vin de quinquina. *Journ. Pharm. Chim.*, 1902, 16, p. 153 ; OAKLEY (M.). Comparative study of the assays of Cinchona bark. *Amer. Journ. Pharm.*, 1933, 105, p. 535-546.

(3) BUECHMANN (E.). « Ueber die Alkaloidbestimmung in Chinارينden-Extrakten durch Ausschuteln mit Dichloräthylen ». *Pharm. Ztg.*, 1922, 67, p. 228 ; SELF (P. A. W.) et CORFIELD (C. E.). The determination of total alkaloids in Cinchona bark. *Pharm. Journ.*, 1930, 125, p. 98-99.

Dans le but de simplifier les manipulations, nous ne devons retenir que les méthodes titrimétriques qui, au moyen d'un indicateur approprié, nous permettront, après le titrage des alcaloïdes totaux, de continuer notre dosage sur la même prise d'essai.

Nous ne nous arrêterons pas à la méthode de la pharmacopée belge qui comporte un virage à l'hématoxyline trop difficile à apprécier (1).

Un procédé avait retenu notre attention tout d'abord : c'est le procédé de titrage acidimétrique avec le mélange iodure-iodate comme indicateur (2), mais il avait l'inconvénient de nécessiter un titrage particulier pour les alcaloïdes totaux, aussi avons-nous préféré le rouge de méthyle.

Il a été préconisé par de nombreux auteurs (3) et nous n'avons remarqué aucun inconvénient à son emploi, le virage du rouge au jaune est très facile à saisir ; et avec le Totaquina lui-même, qui est un peu jaunâtre, le virage est aussi net qu'avec les alcaloïdes purs. Il faut cependant avoir soin de le dessécher, avant les essais, dans le vide sulfurique, et non à la chaleur de l'étuve, ce qui le fait brunir.

Nous avons donc utilisé pour ces dosages une solution hydroalcoolique à 2 % de rouge de méthyle, à raison de I à II gouttes d'indicateur pour 10 cc. de la solution à titrer.

(1) DE MYTTENAERE. Sur le dosage des alcaloïdes dans l'écorce de quinquina et ses préparations. *Bull. Soc. roy. Pharm. Bruxelles*, 1902, 36, p. 110-116 ; MASCRÉ (M.) et BAINIER (J.). Sur le dosage des préparations galéniques de quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, 31, p. 211 ; MASCRÉ (M.). Sur le dosage des alcaloïdes totaux des quinquinas. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, 36, p. 351.

(2) WATTIEZ (N.). De l'iodométrie appliquée à quelques dosages d'alcaloïdes. *Bull. Ac. Roy. Méd. Belgique*, 1926, nov. p. 748 ; DUBREUIL (R.). Sur le dosage des alcaloïdes totaux dans les écorces de quinquinas. *Bull. Sc. Pharm.*, 1928, 35, p. 635 ; Sur les principaux procédés de dosage des alcaloïdes totaux des quinquinas. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, 36, p. 20-25 et p. 79-85 ; STERNON (F.). Etude critique du dosage iodométrique des alcaloïdes totaux des quinquinas. *Bull. Soc. chim. de Belgique*, 1932, 41, p. 85.

(3) NORMAN (F.). The titration of certain alkaloids. *Pharm. Journ.*, 1921, 106, p. 470 ; KOLTHOFF (Im.). Die Massanalyse, II, J. Springer, Berlin, 1927, p. 131 ; LÉGER (E.). Sur le dosage des alcaloïdes dans les préparations de quinquina. *Journ. Pharm. Chim.*, 8<sup>e</sup> série, 1934, 20, p. 103.

Avec le rouge de méthyle nous avons eu des résultats beaucoup plus fidèles qu'avec le papier de tournesol, même en opérant sur de fortes prises d'essai, selon la technique préconisée par la S. D. N.

Nous avons tout d'abord essayé sur un mélange d'alcaloïdes le procédé que nous préconisons.

**Méthode personnelle préconisée de dosage des mélanges d'alcaloïdes.** — Nous avons donc prélevé un poids connu, pesé à la microbalance, des trois principales bases :

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Quinine .....          | 0,0882 |
| Cinchonidine .....     | 0,0630 |
| Cinchonine .....       | 0,0445 |
| Alcaloïdes totaux..... | 0,1957 |

Le tout est dissous dans 10 cc. d'acide chlorhydrique  $\frac{N}{10}$ , puis on titre l'excès d'acide par la soude  $\frac{N}{10}$  en présence de II gouttes de solution de rouge de méthyle.

La différence entre l'acide employé et l'acide titré en fin de réaction donne le volume de solution acide employée à la saturation des alcaloïdes totaux.

Chaque cc. d'acide chlorhydrique utilisé correspond à 0,031 d'alcaloïdes totaux, coefficient indiqué par la méthode officielle, qui nous donne entière satisfaction.

Dans le cas présent, 6,4 cc. d'acide chlorhydrique ont été utilisés, soit  $6,4 \times 0,031 = 0,1984$  d'alcaloïdes totaux au lieu de 0,1957, chiffre réel (1,4 % d'erreur).

On réduit par évaporation la solution mère. dans un petit vase à précipiter portant un repère marquant la contenance de 10 centimètres cubes puis après addition de 2 cc. de la solution de tartrate de potassium et de sodium à 40 % on abandonne à la précipitation.

Au bout de 24 h., le précipité est recueilli sur creuset filtrant taré, lavé jusqu'à ce que le filtrat atteigne un volume

de 15 cc. indiqué par un autre repère, porté par le flacon dans lequel se réunissent les liqueurs filtrées.

On dessèche à l'étuve à 110° à poids constant. On pèse, et on applique une correction de solubilité de 7,8 mmgr. au poids trouvé (correction établie d'après la correction indiquée par le procédé de la S. D. N. pour le poids de Totalina de 1,55 gr. mis en jeu).

Dans l'exemple que nous avons choisi, le poids théorique de tartrates à recueillir étant de 0,1902, nous avons trouvé expérimentalement 0,1950.

La liqueur mère des tartrates portée dans une petite ampoule à décantation est soumise, après alcalinisation par 1,5 cc. à 2 cc. de lessive de soude à 16 %, à un double épuisement par 15 cc. de chloroforme.

Le chloroforme, recueilli dans un petit flacon ou fiole conique de FOURNEAU, est évaporé au bain-marie. Le résidu sec, repris par 10 cc. d'alcool à 95° chaud, se dissout complètement.

On laisse refroidir et ajoute 10 cc. d'eau distillée.

On bouche le flacon, pour éviter l'évaporation de l'alcool, et abandonne 24 h. à la précipitation.

Ce temps écoulé, on filtre sur un petit creuset de verre taré, sèche et pèse. On applique ensuite la correction de solubilité de 0,7 mmgr. par cc. d'alcool à 50° employé.

Dans l'exemple cité, nous avons retrouvé 0,445 de cinchonine, alors que nous en avions mis 0,447 en jeu.

D'autre part, les tartrates finement pulvérisés sont soumis au dosage du groupe méthoxyle par la semi-microméthode de ZEISEL telle que nous l'avons décrite (voir p. 48).

Dans le cas de notre expérience, avec deux prises d'essai différentes, nous avons trouvé les résultats suivants :

| Prise d'essai | Pourcentage en méthoxyle trouvé | Qn correspondante              |
|---------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 10,395 mgr.   | 46,2 %                          | 0,0901                         |
| 7,76 —        | 46,8 %                          | 0,0912                         |
|               |                                 | } au lieu de 0,0882 mis en jeu |

Qn = Quinine.

Cette façon d'opérer présente différents avantages. Tout d'abord on ne constate aucun précipité d'alcaloïdes sous forme de magma, la solution demeure limpide au cours de l'opération ; puis l'application d'une semi-microméthode pendant toute la manipulation jusqu'au microdosage de ZEISEL inclus.

En outre, nous avons déjà constaté que ce microdosage donne de meilleurs résultats que la macrométhode correspondante.

Il n'est pas indispensable d'opérer sur 0,20 à 0,50 de produit (quoique 0,50 gr. soit déjà une prise d'essai très suffisante). On peut employer une prise d'essai de poids supérieur, mais il faudrait calculer la correction de solubilité à appliquer aux tartrates, d'après la quantité de Totaquina mise en expérience.

Par contre, nous ne saurions trop conseiller l'emploi de la semi-microméthode de ZEISEL, qui donne les meilleurs résultats dans le cas présent. Son seul inconvénient est de nécessiter l'emploi d'un appareil spécial et d'une micro ou semi-microbalance.

En possession d'une méthode nous donnant toute satisfaction, nous l'avons appliquée au dosage du Totaquina du type II.

### **Totaquina du type II. — Turin A.**

Nous rappelons qu'il contient toujours une forte proportion de cinchonine : 50 à 60 % environ.

C'est à propos de ces dosages sur le Totaquina type II que nous avons condamné définitivement la méthode polarimétrique.

Alors que pour le Totaquina I, ou pour des mélanges d'alcaloïdes en proportions connues s'en rapprochant, on pouvait, à la rigueur, obtenir un poids de tartrates voisin de celui qu'on devait obtenir théoriquement, nous avons reconnu que ce poids ici est plus enclin à varier. Cependant nos dosages ont été exécutés de la façon la plus rigou-

reuse, toujours dans les mêmes conditions, comme on verra dans la suite de ce paragraphe.

Les conditions de ces variations sont difficiles à préciser : température, concentration, rapport des différents alcaloïdes entre eux.

C'est dans ce cas, croyons-nous, que les réactions réciproques de solubilisation et d'insolubilisation, que nous avons déjà citées, jouent le plus grand rôle, et d'autant plus qu'il existera une grande quantité de cinchonine dans le mélange contenant la quinine et la cinchonidine.

Pour l'analyse d'un tel mélange, que l'on emploie le procédé B, avec séparation de la cinchonine d'abord, ou le procédé A, avec dosage de la quinine et la cinchonidine en premier lieu, les résultats pour un même produit ne sont pas comparables. Ceci s'explique parce que, dans le premier cas, la cinchonine insolubilisée entraîne en partie de la quinine et de la cinchonidine et, dans la seconde alternative, c'est la cinchonine qui est entraînée par les tartrates des deux autres alcaloïdes.

Ces phénomènes sont complexes et soumis à des lois qui nous échappent.

Nous avons donc opéré sur un mélange d'alcaloïdes se rapprochant comme composition d'un Totaquina du type II Turin A en employant les deux procédés A et B préconisés, soit en macrométhode soit en semi-microméthode.

Le procédé de dosage du méthoxyle de ZEISEL, semi-microméthode, donne des résultats moins certains que pour le Totaquina I. Il y a en effet des erreurs par excès avec le procédé A et qui viennent du fait que le poids des tartrates est généralement plus fort que ce qu'il devrait être (cinchonine entraînée).

Quant à la méthode polarimétrique, elle devient dans ce cas tout à fait erronée.

|                                           | Cn<br>retrouvée<br>avec<br>correction | Erreur | Tartrates retrouvés                    | Erreur | Micro Zeisel<br>résultat en Qn<br>dans prise d'essai      | Polarimétrie           |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|--------|----------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------|------------------------|
| Qn = 0,1880<br>Cd = 0,2025<br>Cn = 0,5920 | 0,6349                                | 7%     | théorique : 0,4910<br>trouvés : 0,5080 | 3%     | 1 <sup>re</sup> exp. 0,1959<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,1947 | 0,1753 Qn<br>0,2294 Cd |
| Qn = 0,2230<br>Cd = 0,1990<br>Cn = 0,6785 | 0,6792                                | 0      | théorique : 0,5310<br>trouvés : 0,5600 | 5%     | 1 <sup>re</sup> exp. 0,2326<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,2409 | 0,1990 Qn<br>0,1518 Cd |
| Qn = 0,2345<br>Cd = 0,1820<br>Cn = 0,6000 | 0,5825                                | 3%     | théorique : 0,5240<br>trouvés : 0,5615 | 7%     | 1 <sup>re</sup> exp. 0,2405<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,2384 | 0,2687 Qn<br>0,1775 Cd |

Qn = Quinine      Cd = Cinchonidine      Cn = Cinchonine.

Nous avons ensuite appliqué le procédé A sur des mélanges semblables.

Dans les trois expériences effectuées, nous avons soumis les tartrates obtenus à plusieurs dosages de méthoxyle, selon notre semi-microméthode (p. 48).

|                                                           | Alca-<br>loïdes<br>totaux<br>titrés | Tartrates      |        | Erreur | Cn     | Er-<br>reur | Zeisel<br>Résultat en Qn<br>dans prise d'essai                                          | Polarimétrie           |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------|--------|--------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                           |                                     | Théo-<br>rique | Trouvé |        |        |             |                                                                                         |                        |
| Qn = 0,2035<br>Cd = 0,2165<br>Cn = 0,5990<br><hr/> 1,0190 | 1,032                               | 0,5294         | 0,5865 | 10%    | 0,5632 | 6%          | 1 <sup>re</sup> exp. 0,1951<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,2082                               | 0,1211 Qn<br>0,3458 Cd |
| Qn = 0,1880<br>Cd = 0,2285<br>Cn = 0,6360<br><hr/> 1,0525 | 1,023                               | 0,5230         | 0,5535 | 5,5%   | 0,6316 | 0           | 1 <sup>re</sup> exp. 0,2147<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,1910<br>3 <sup>e</sup> exp. 0,1884 | 0,2566 Qn<br>0,1834 Cd |
| Qn = 0,1855<br>Cd = 0,2045<br>Cn = 0,6095<br><hr/> 0,9995 | 0,967                               | 0,5183         | 0,4903 | 5%     | 0,5796 | 5%          | 1 <sup>re</sup> exp. 0,216<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,1912<br>3 <sup>e</sup> exp. 0,2124  | 0,1153 Qn<br>0,2968 Cd |

Qn = Quinine      Cd = Cinchonidine      Cn = Cinchonine.

Nous voyons que, si la microméthode de ZEISEL se trouve moins fidèle que la macrométhode, elle donne tout de même avec nos mélanges des résultats plus exacts que la méthode polarimétrique qui accuse des erreurs dans certains cas de 30 pour cent !

*En semi-microméthode à partir du Totaquina.* — Nous avons répété les expériences précédentes sur des prises d'essai de 0,20 gr. environ, et nous avons appliqué les deux procédés A et B (en semi-microméthode totale, voir p. 53).

Les résultats trouvés au point de vue des précipitations quantitatives sont variables, et cela indifféremment avec les deux procédés :

PROCÉDÉ A.

|                                                     | Alcaloïdes<br>totaux | Tartrates      |         | Er-<br>reur | Cincho-<br>nine | Er-<br>reur | Micro Zeisel<br>a donné comme Qn<br>dans la prise d'essai |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------|---------|-------------|-----------------|-------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                     |                      | Théo-<br>rique | Trouvés |             |                 |             |                                                           |
| Qn = 0,0470<br>Cd = 0,0410<br>Cn = 0,1670<br>0,2550 | 0,2666               | 0,1389         | 0,1310  | 5%          | 0,1595          | 4%          | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0447<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0439 |
| Cn = 0,0610<br>Cd = 0,0555<br>Cn = 0,1195<br>0,2360 | 0,2364               | 0,1460         | 0,1680  | 14%         | 0,1130          | 6%          | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0586<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,061  |

Qn = Quinine Cd = Cinchonidine Cn = Cinchonine.

PROCÉDÉ B.

|                                           | Cn     | Erreur | Tartrates      |         | Erreur | Micro Zeisel,<br>résultat en Qn<br>dans la prise d'essai  |
|-------------------------------------------|--------|--------|----------------|---------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                                           |        |        | Théo-<br>rique | Trouvés |        |                                                           |
| Qn = 0,0640<br>Cd = 0,0510<br>Cn = 0,1370 | 0,1460 | 6 %    | 0,1446         | 0,1715  | 18%    | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0664<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0631 |
| Qn = 0,0570<br>Cd = 0,0400<br>Cn = 0,1165 | 0,1105 | 4,5 %  | 0,1215         | 0,1520  | 25%    | 1 <sup>re</sup> exp. 0,063<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,069   |

Qn = Quinine

Cd = Cinchonidine

Cn = Cinchonine.

Devant des résultats si peu cohérents, bien qu'ayant opéré chaque fois dans les mêmes conditions et avec le plus grand soin, nous pouvions nous demander si nous ne faisions pas une erreur de technique, aussi nous avons voulu procéder à une série d'expériences par les deux procédés A et B mais sur des prises d'essai identiques. Nous avons pesé à six reprises :

|    |                         |
|----|-------------------------|
| 4  | centigrammes de quinine |
| 4  | — de cinchonidine       |
| 12 | — de cinchonine         |

à quelques fractions de milligramme près. Nous pourrions conclure après les six expériences étalon résumées ci-après (voir p. 62).

Par le simple examen de ces tableaux, nous voyons que la macrométhode (Procédé B) pour un mélange se rapprochant du Totaquina type II Turin A semble donner de meilleurs résultats que la semi-micro que nous préconisons pour le Totaquina du type I.

Les hypothèses pouvant expliquer ces résultats divergents sont évidemment nombreuses ; peut-être la correction de solubilité pour les tartrates, qui donne de si bons résultats pour le Totaquina du type I, ne s'applique-t-elle pas ici ? Il faudrait admettre qu'en présence d'une forte

PROCÉDÉ A.

|                                                     | Alca-<br>loïdes<br>totaux | Tartrates      |         | Er-<br>reur | Cincho-<br>nine | Er-<br>reur  | Quinine<br>de la prise d'essai<br>évaluée par<br>semi micro Zeisel |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|----------------|---------|-------------|-----------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                           | théo-<br>rique | trouvés |             |                 |              |                                                                    |
| Qn = 0,04<br>Cd = 0,0405<br>Cn = 0,1200<br>0,2005   | 0,1984                    | 0,1011         | 0,1190  | 17 %        | 0,108           | 10 %         | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0474<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0448          |
| Qn = 0,0400<br>Cd = 0,0400<br>Cn = 0,1205<br>0,2005 | 0,2015                    | 0,1005         | 0,1090  | 8,5%        | 0,1070          | 10 %<br>env. | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0440<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0435          |
| Qn = 0,0400<br>Cd = 0,0400<br>Cn = 0,1200<br>0,2000 | 0,1996                    | 0,1154         | 0,1010  | 14%         | 0,1075          | 10 %<br>env. | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0445<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0452          |

Qn = Quinine      Cd = Cinchonidine      Cn = Cinchonine.

ET PAR LE PROCÉDÉ B.

|                                           | Cincho-<br>nine | Erreur | Tartrates      |         | Erreur | Quinine<br>de la prise d'essai<br>donnée<br>par semi micro Zeisel |
|-------------------------------------------|-----------------|--------|----------------|---------|--------|-------------------------------------------------------------------|
|                                           |                 |        | théo-<br>rique | trouvés |        |                                                                   |
| Qn = 0,040<br>Cd = 0,0410<br>Cn = 0,1205  | 0,1320          | 9,8 %  | 0,1012         | 0,1172  | 15 %   | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0431<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0436         |
| Qn = 0,040<br>Cd = 0,040<br>Cn = 0,1210   | 0,1280          | 6 %    | 0,1005         | 0,1484  | 47 %   | 1 <sup>re</sup> exp. 0,055<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0 5           |
| Qn = 0,0405<br>Cd = 0,0405<br>Cn = 0,1200 | 0,1290          | 9 %    | 0,1019         | 0,1410  | 38 %   | 1 <sup>re</sup> exp. 0,0498<br>2 <sup>e</sup> exp. 0,0472         |

Qn = Quinine      Cd = Cinchonidine      Cn = Cinchonine.

proportion de cinchonine, les tartrates sont plus insolubles qu'avec de faibles quantités. Nous n'avons pu élucider complètement cette question, mais ce qui semblerait donner quelque corps à cette opinion c'est que, en fin d'expérience, comme cela se voit dans le deuxième tableau, on retrouve plus de matière que ce que l'on en avait mis en jeu. Cela pourrait venir d'une correction de solubilité ajoutée mal à propos.

Cette explication est du domaine hypothétique, mais de toute façon il n'est pas douteux, à notre avis, que la cinchonine est un alcaloïde excessivement gênant pour le dosage des alcaloïdes du quinquina. La standardisation d'un produit tel que le Totaquina ne devrait pas admettre des écarts aussi grands entre les proportions relatives des alcaloïdes entre eux.

Dans la définition même du Totaquina, on limite la quantité de la quinine, mais pas celle des autres bases ; cependant, pour le chimiste chargé de faire l'analyse, cela a une très grande importance, comme nous venons de le voir.

En résumé, avec une telle forme de Totaquina, nous ne savons que conseiller comme méthode d'analyse. Nous croyons cependant que la façon la plus simple pour avoir un dosage assez approché est d'appliquer le procédé B sur une prise d'essai voisine de 1 gr. de Totaquina et d'évaluer ainsi la proportion de quinine dans les tartrates par la semi-microméthode de ZEISEL.

Mais il est indispensable de savoir à l'avance la nature de l'échantillon auquel on a affaire pour pouvoir appliquer telle ou telle correction de solubilité ou même ne pas en tenir compte du tout.

Aussi nous serions d'avis, nous plaçant strictement au point de vue chimique, de ne garder que la forme I, directement extraite du quinquina, et aussi la forme II (Turin B).

Les résultats obtenus avec cette dernière sorte, que nous allons exposer maintenant, nous montrent le bien-fondé de cette opinion.

### **Totaquina type II. — Turin B.**

En premier lieu des analyses systématiques ont été effectuées avec des alcaloïdes purs mélangés en proportions comparables à celles existant dans cette dernière forme de Totaquina.

Les rapports de la S. D. N. signalent que dans ce Totaquina il existe en quantité sensible de la quinidine, sur le pourcentage de laquelle les différents dosages effectués sur un même échantillon sont loin d'être d'accord et varient de 1 à 5 %.

Il serait peut-être plus intéressant de faire une recherche qualitative de la quinidine, et d'exprimer la proportion trouvée par une notation : traces fortes, moyennes ou faibles. Sur une prise d'essai de 1,50 gr., comme le recommande le procédé de la S. D. N., la quantité d'iodhydrate de quinidine que l'on obtient, après toutes les manipulations ayant pour but d'éliminer les autres alcaloïdes, est infime. Par contre cet iodhydrate est très reconnaissable en ce qu'il est bien cristallisé sur une couche amorphe d'iodhydrates d'alcaloïdes amorphes.

Dans le cas présent le semi-microdosage serait également applicable, cependant il semblerait que l'on ne doive appliquer pour les tartrates aucune correction de solubilité si ce n'est lorsqu'on applique le procédé A (voir tableaux suivants).

En apportant cette correction, en effet, on introduit une erreur par excès d'environ 5 %.

Par contre, on trouve la cinchonine avec une erreur par défaut. Peut-être vaudrait-il mieux alors revenir à la correction de solubilité du procédé de la S. D. N. et ajouter 1 mmgr. de cinchonine par cc. d'alcool à 50° employé.

Par contre, avec le procédé B, les corrections de solubilité pour la cinchonine et les tartrates donnent de bons résultats.

Les deux tableaux suivants montrent les résultats obtenus par l'application des deux procédés A et B.

PROCÉDÉ A.

|                                           | Alca-<br>loïdes<br>totaux | Tartrates      |         |                                    | Erreur | Cincho-<br>nine | Micro Zeisel : quantité de Qn<br>de prise d'essai |                                      |
|-------------------------------------------|---------------------------|----------------|---------|------------------------------------|--------|-----------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                           | théo-<br>rique | trouvés | trouvés<br>avec<br>correc-<br>tion |        |                 | avec tartrates<br>sans<br>correction              | avec tartrates<br>avec<br>correction |
| Qn = 0,0605<br>Cd = 0,0610<br>Cn = 0,0600 | 0,1767                    | 0,1531         | 0,1530  | 0,1609                             | 5 %    | 0,053           | (1 : 0,0651)<br>(2 : 0,0598)                      | (1 : 0,0681)<br>(2 : 0,0624)         |
| 0,1815                                    |                           |                |         |                                    |        |                 |                                                   |                                      |
| Qn = 0,0620<br>Cd = 0,0605<br>Cn = 0,0600 | 0,1780                    | 0,1543         | 0,1520  | 0,1600                             | 3,6 %  | 0,0575          | (1 : 0,0658)<br>(2 : 0,0627)                      | (1 : 0,0683)<br>(2 : 0,0641)         |
| 0,1825                                    |                           |                |         |                                    |        |                 |                                                   |                                      |
| Qn = 0,0620<br>Cd = 0,0620<br>Cn = 0,0610 | 0,1813                    | 0,1564         | 0,1555  | 0,1635                             | 5 %    | 0,0555          | (1 : 0,0630)<br>(2 : 0,0617)                      | (1 : 0,0658)<br>(2 : 0,0627)         |
| 0,1850                                    |                           |                |         |                                    |        |                 |                                                   |                                      |

Qn = Quinine Cd = Cinchonidine Cn = Cinchonine.

PROCÉDÉ B.

|                                           | Cin-<br>chonine | Tartrates |         | Erreur | Quantité de Quinine<br>de prise d'essai<br>par Micro Zeisel |
|-------------------------------------------|-----------------|-----------|---------|--------|-------------------------------------------------------------|
|                                           |                 | théorique | trouvés |        |                                                             |
| Qn = 0,0630<br>Cd = 0,0605<br>Cn = 0,0610 | 0,055           | 0,1552    | 0,1569  | 1 %    | 0,0632                                                      |
| Qn = 0,0610<br>Cd = 0,0640<br>Cn = 0,0605 | 0,065           | 0,1575    | 0,1611  | 2 %    | 1 <sup>re</sup> 0,0640<br>2 <sup>e</sup> 0,0620             |
| Qn = 0,0600<br>Cd = 0,0610<br>Cn = 0,0600 | 0,0570          | 0,154     | 0,1559  | 0      | 1 <sup>re</sup> 0,0652<br>2 <sup>e</sup> 0,0657             |
| Qn = 0,0600<br>Cd = 0,0600<br>Cn = 0,0630 | 0,0670          | 0,1514    | 0,1568  | 3 %    | 1 <sup>re</sup> 0,062<br>2 <sup>e</sup> 0,065               |

Qn = Quinine Cd = Cinchonidine Cn = Cinchonine.

En employant la macrométhode, sur des mélanges absolument identiques, les résultats sont superposables aux précédents, comme on peut s'en rendre compte par l'examen des tableaux suivants :

PROCÉDÉ A.

|                                           | Alcaloïdes totaux | Tartrates  |         |                         | Erreur | Cinchonine | Quantité de Qn de la prise d'essai (par Macrométhode de Zeisel) |                  |
|-------------------------------------------|-------------------|------------|---------|-------------------------|--------|------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|
|                                           |                   | théoriques | trouvés | trouvés plus correction |        |            |                                                                 |                  |
| Qn = 0,3515<br>Cd = 0,3500<br>Cn = 0,3500 | 1,0421            | 0,881      | 0,854   | 0,914                   | 4,5%   | 0,3415     | 0,361                                                           |                  |
| 1,0515                                    |                   |            |         |                         |        |            |                                                                 |                  |
| Qn = 0,3513<br>Cd = 0,3512<br>Cn = 0,3500 | 1,054             | 0,883      | 0,8525  | 0,9125                  | 3%     | 0,3470     | 1 <sup>re</sup><br>2 <sup>e</sup>                               | 0,365<br>0,331   |
| 1,0525                                    |                   |            |         |                         |        |            |                                                                 |                  |
| Qn = 0,3510<br>Cd = 0,3510<br>Cn = 0,3510 | 1,038             | 0,8825     | 0,8760  | 0,9310                  | 6%     | 0,3250     | 1 <sup>re</sup><br>2 <sup>e</sup>                               | 0,3606<br>0,3702 |
| 1,0530                                    |                   |            |         |                         |        |            |                                                                 |                  |

DQn = Quinine

Cd = Cinchonidine

Cn = Cinchonine.

PROCÉDÉ B.

|                                           | Cinchonine | Tartrates |         | Erreur | Quantité de Qn de la prise d'essai (évaluée par Macrométhode Zeisel) |
|-------------------------------------------|------------|-----------|---------|--------|----------------------------------------------------------------------|
|                                           |            | théorique | trouvés |        |                                                                      |
| Qn = 0,3540<br>Cd = 0,3515<br>Cn = 0,3508 | 0,3545     | 0,888     | 0,9131  | 2,8 %  | 0,3622                                                               |
| Qn = 0,3510<br>Cd = 0,3510<br>Cn = 0,3510 | 0,3570     | 0,8825    | 0,906   | 2,7 %  | 0,362                                                                |
| Qn = 0,3525<br>Cd = 0,3525<br>Cn = 0,3510 | 0,3530     | 0,885     | 0,8965  | 1,3 %  | 0,358                                                                |

Qn = Quinine

Cd = Cinchonidine

Cn = Cinchonine.

Nous avons dans ce cas utilisé le macro Zeisel pour les dosages de quinine dans les tartrates. L'examen de ces chiffres confirme notre opinion première à savoir que cette façon de procéder est moins précise que la microméthode. De plus, certains faits d'ordre pratique nous ont confirmé cette façon de voir. La méthode de ZEISEL sur des quantités assez fortes de produit est plus délicate à conduire (nous avons utilisé l'appareil classique décrit par MEYER), les risques d'erreurs par défaut (pertes) ou par excès (passage de vapeurs d'acide iodhydrique) étant beaucoup plus fréquents.

Quoi qu'il en soit nous voyons qu'un mélange d'alcaloïdes correspondant à ce Totaquina se prête bien au dosage tel que nous l'avons décrit. Par le procédé B nous pouvons obtenir avec une erreur minime les poids de tartrates et de cinchonine permettant une appréciation suffisamment exacte des bases que contient l'échantillon considéré.

**Essais sur des Totaquinas commerciaux.** — Nous avons alors pratiqué notre méthode de dosage sur des Totaquinas commerciaux officiels.

Dans le premier essai, il s'agissait d'un Totaquina du type I, l'expérience a vérifié nos prévisions car nous avons eu des résultats comparables au cours des différents dosages.

Il n'en a pas été de même avec un Totaquina du type II. Ceci est venu confirmer les prévisions que nous avons faites au cours de notre travail sur des Totaquinas « synthétiques » Turin A.

Les tableaux suivants résument nos essais :

TOTAQUINA DU TYPE I. — *Tartrates.*

|        | Alca-<br>loïdes<br>totaux |     | Tar-<br>trates |        | Cincho-<br>nine | Qd | Pourcentage<br>en Quinine |
|--------|---------------------------|-----|----------------|--------|-----------------|----|---------------------------|
| 0,2005 | 0,2                       | 99% | 0,1720         | 85,5 % | 0,031           | 0  | 37,1%                     |
| 0,2030 | 0,2010                    | 99% | 0,1760         | 86,7 % | 0,034           | 0  | 35,8 %                    |
| 0,2400 | 0,2360                    | 98% | 0,2130         | 88 %   | 0,037           | 0  | 36,1%                     |
| 0,3880 | 0,3750                    | 97% | 0,3315         | 85,04% | 0,074           | 0  | 36,8%                     |

Qd = Quinidine.

Dans une dernière expérience nous avons opéré sur une prise d'essai double de celle employée habituellement. Les résultats obtenus furent très comparables.

ANALYSE SUR LE TOTAQUINA DU TYPE II (TURIN A).

Avec le Totaquina du Type II (Turin A) les chiffres trouvés sont consignés dans le tableau suivant :

|       | Cinchonine | Pourcentage | Tartrates | Pourcentage en Quinine<br>(Micro Zeisel) |
|-------|------------|-------------|-----------|------------------------------------------|
| 0,210 | 0,118      | 56,1 %      | 0,1228    | 22,1 %                                   |
| 0,215 | 0,1205     | 56,8 %      | 0,0743    | 17,2 %                                   |
| 0,254 | 0,154      | 57,1 %      | 0,1063    | 20,8 %                                   |

Nous voyons que dans ce cas les résultats sont beaucoup plus douteux.

**Essai d'un Totaquina non défini.**

En outre nous avons eu à notre disposition un Totaquina destiné à l'Administration sanitaire de la Roumanie.

Nous avons soumis cet échantillon à trois essais : un

dosage a été exécuté selon les prescriptions du procédé de la S. D. N. avec cette différence que dans les tartrates nous avons dosé la quinine par notre semi-microméthode (1). Les deux autres dosages ont été conduits selon les indications que nous avons données pour effectuer une semi-microméthode complète à partir du Totaquina lui-même (2).

Voici nos résultats, qui nous ont permis de ranger un tel Totaquina dans la catégorie des Totaquinas du type II Turin A ou des Totaquinas du type I. Cependant, il est plus probable qu'il s'agit d'un Turin A d'après les pourcentages respectifs que nous avons trouvés en quinine, cinchonidine et cinchonine.

MACROMÉTHODE.

|           | Tartrates | Pourcentage | Cinchonine | Pourcentage | Pourcentage en Quinine (Micro Zeisel) |
|-----------|-----------|-------------|------------|-------------|---------------------------------------|
| 1,514 gr. | 0,6825    | 45 %        | 0,4845     | 32 %        | 21,2 %                                |

SEMI-MICROMÉTHODE.

(Voir page 64)

|       | Tartrates | Pourcentage | Cinchonine | Pourcentage | Pourcentage en Quinine (Micro Zeisel) |
|-------|-----------|-------------|------------|-------------|---------------------------------------|
| 0,341 | 0,1690    | 49 %        | 0,122      | 29,2 %      | 21 %                                  |
| 0,308 | 0,1534    | 49,8 %      | 0,094      | 25,9 %      | 24,9 %                                |

De plus, nous avons trouvé dans ce Totaquina en suivant la technique de la S. D. N. une proportion de 10 % environ de quinidine.

(1) Voir p. 48.

(2) Voir p. 53.

## CONCLUSIONS

---

Au cours de ces recherches sur les méthodes analytiques des « Totaquinas » (1) commerciaux, ou préparés synthétiquement par nous avec des proportions de constituants bien déterminés, nous avons pu faire les constatations suivantes :

Un Totaquina du type I peut être analysé par la méthode indiquée par la Société des Nations. Toutefois, nous proposerions de modifier le coefficient de solubilité de la cinchonine pour la correction à apporter à ce dosage. Au lieu du chiffre de 1 mmg. par centimètre cube d'alcool à 50° employé, nous adopterions de préférence le chiffre un peu moins fort de 0 mmg. 7 qui correspond mieux à la solubilité de la cinchonine dans l'alcool indiqué.

Par la méthode polarimétrique, les erreurs peuvent atteindre 10 % en excès sur la quinine et par suite en défaut sur la cinchonine, ou vice versa.

Sur ce point, nos essais personnels confirment l'opinion d'auteurs dont la compétence est reconnue.

Nous conseillons de préférence la semi-méthode de ZEISEL modifiée dans le sens indiqué par nous et nous ajoutons même qu'il y aurait intérêt à appliquer de bout en bout un dosage par semi-microméthode, en opérant sur une prise de 0,20 à 0,40 de produit à analyser.

L'analyse d'un Totaquina type II Turin A est beaucoup plus délicate et sujette à de graves erreurs. La proportion excessive de cinchonine rend difficile tout dosage exact. En nous plaçant purement au point de vue analytique, nous rejeterions volontiers cette formule.

En tout cas, lorsqu'il s'agira de contrôler des produits analogues, il sera nécessaire de faire de nombreux dosages, et de

(1) N. B. — Les « Totaquinas » proposés par la S. D. N. possèdent deux formules différentes désignées Type I et Type II. Ce dernier comporte lui-même deux formules, Turin A et Turin B.

prendre la moyenne des résultats qui se rapprochent le plus, en écartant les résultats aberrants : en un mot, de ne pas faire la moyenne de tous les chiffres trouvés.

La méthode polarimétrique est complètement à rejeter, et on utilisera uniquement la semi-microméthode de ZEISEL.

L'analyse d'un Totaquina type II, Turin B, se fera de préférence par la méthode indiquée par nous...

On séparera d'abord la cinchonidine de préférence en employant la micro-méthode de dosage, et on évaluera la teneur en quinine par le dosage du méthoxyle par semi-microméthode.

Nous avons pu constater au cours de ce dosage du Turin B qu'il existait des réactions de solubilité et d'insolubilité du bloc quinine-cinchonine en relation avec la proportion de cinchonine contenue dans le mélange.

Pour qu'un dosage puisse se faire dans de bonnes conditions, il ne faut pas que la proportion de cinchonine dépasse la moitié de la somme des deux autres bases : quinine, cinchonidine.

La quinidine existe à l'état de trace dans un Totaquina ; elle peut même être absente ; on ne peut songer à la doser, une simple recherche qualitative suffit.

Quant aux alcaloïdes amorphes, il est illusoire de vouloir les doser avec précision.

Les préparations proposées par la Commission d'Hygiène de la S. D. N. peuvent donc se prêter à un contrôle assez facile.

Toutefois, le Totaquina type I est la préparation qui suscite le moins de critique. La formule du type II Turin B est cependant acceptable. Quant à celle du Totaquina II Turin A, elle serait, selon nous, à rejeter.

Vu : le Président de la thèse,

A. GORIS.

Vu : le Doyen,

PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :  
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

---

- BADIN (E.). — Contribution à l'étude du dosage des alcaloïdes totaux du quinquina. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Lyon, 1906.
- BUECHMANN (E.). — Über die Alkaloïdbestimmung in Chinarinden-Extrakten durch ausschüteln mit Dichloräthylen. *Pharm. Ztg.*, 1922, 67, p. 228.
- Bull. trim. de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.* — Vol. III, Extrait n° 11.
- CARLES (P.). — Description d'un nouveau procédé quinimétrique. *Bull. Soc. Chim.*, 1872, (2), 18, p. 98-100.
- CEDEBERG (H.). — The preparation of extractum fluidum Chinae and decoctum Chinae acidum. *Svensk Farm. Tids.*, 1922, 26, p. 447-450, d'après *Chem. Abs.*, 1923, 17, p. 1108.
- CHOAY (E.). — Note sur le Quinium. *Bull. Sc. Pharm.*, 1903, 7, p. 273.
- COHEN (N. H.). — Studie over de Kinaalkaloiden bepaling volgens Florence. *Pharm. Weekblad*, 1908, 45, p. 1089.
- COTTON (S.). — Combinaison du phénol avec le sulfate de quinine. *Bull. Soc. Chim.*, 1875, 24, p. 535-539.
- DAVID (L.). — Die Trennung der Chinaalkaloïde. *Pharm. Ztg.*, 1926, 71, p. 26-28.
- DELONDRE (A.) et BOUCHARDAT (A.). — Quinologie. Des quinquinas et des questions qui, dans l'état présent de la science et du commerce, s'y rattachent avec le plus d'actualité. Germer Baillière. Paris, 1854, p. 44.
- DE MYTTENAERE (F.). — Sur le dosage des alcaloïdes dans l'écorce du quinquina et ses préparations. *Bull. Soc. roy. Pharm. Bruxelles*, 1902, 36, p. 110-116.
- DE VRIJ. — Prüfung und Bestimmung der Chinaalkaloïde und ihrer Salze. *Ztschr. anal. Chem.*, 1882, 21, p. 296.
- DIETZEL (R.) et SOLLNER (K.). — Über die optische Drehung einiger Chinaalkaloïde. *Arch. d. Pharm.*, 1930, 268, p. 629-636.
- DUBREUIL (R.). — Sur le dosage des alcaloïdes totaux dans les écorces de quinquina. *Bull. Soc. Pharm.*, 1928, 35, p. 635.
- Sur les principaux procédés de dosage des alcaloïdes totaux des quinquinas. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, 36, p. 20-25 et 79-85.

- DUNCAN (W.). — The estimation of quinine in Cinchona bark. *Pharm. Journ.*, 1909, 82, p. 429.
- FLYE-SAINT-MARIE. — Essais thérapeutiques du Totaquina effectués à l'Hôpital Cocard à Fez. *Arch. de l'Inst. Past. d'Algérie*, 1935, 13, p. 210.
- FLORENCE (A.). — Dosage des Quinquinas. *Bull. Sc. Pharm.*, 1906, 13, p. 365.
- GALLAIS (F.). — Recherches sur le dosage volumétrique des alcaloïdes à l'état d'iodomercures et par azotométrie. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*. Paris, 1935.
- GOODSON (J. A.) et HENRY (T. A.). — The composition of Cinchona febrifuge. *Quart. Journ. and Yearbook of Pharm.*, 1930, 3, p. 238-248.
- GOODSON (J. A.), et HENRY (T. A.). — Composition of modern quinetum. *Quart. Journ. and Yearbook of Pharm.*, 1932, 5, p. 161-171.
- GROOTHOFF (A.). — Quinetum and quinine. *Indische Mercuur*, 1923, 46, p. 423, d'après *Chem. Abs.*, 1923, 17, p. 2766.
- HOWARD (B. F.) et CHICK (O.). — The composition of cinchona febrifuges mixtures with special reference to their quinidine content. *Pharm. Journ.*, 1923, 111, p. 91-93 et 127.
- IONESCU MATIU (A.-L.). — Une nouvelle méthode volumétrique. *Journ. Pharm. Chim.*, 1926, (8<sup>e</sup> série), 4, p. 533-544.
- IONESCU (A.-L.) et SPIRESU (E.). — New volumetric method for the determination of alkaloids. *Bull. Soc. Chim. Romania*, 1923, 5, p. 74-80, d'après *Chem. Abs.*, 1924, 18, p. 1631.
- KLEIN (G.). — Handbuch der Pflanzenanalyse, 4, J. Springer Wien, 1932, p. 772.
- KOLTHOFF (I. M.). — Die Massanalyse 2, J. Springer, Berlin, 1927, p. 131.
- KRUYSSSE (P. J.). — Gewichtsanalytische Bestimmung von Chinin sulfat als Nitroprussid. *Apoth. Ztg.*, 1913, 28, p. 17.
- LAPP (Ch.). — Nouvelle méthode polarimétrique sur le dosage de la quinine et de ses sels. *Ann. Chim. anal. Chim. appl.*, 1933, 15, p. 289-301.
- LÉGER (E.). — Sur le dosage des alcaloïdes dans les préparations de quinquina. *Journ. Pharm. Chim.*, 8<sup>e</sup> série, 1934, 20, p. 103.
- LENCI (Fr.). — Sopra un nuovo metodo rapido ed esatto de determinare gli alcaloidi nelle corteccia di china. *Boll. chim. farm.*, 1915, 54, p. 417-422.
- LIQUIER (J.). — Variation du pouvoir rotatoire des sels de quinine en fonction de la concentration en ions H. *C. R. Ac. Sc.*, 1926, 183, p. 195-198.
- MARTINOTTI (C. et M.). — Polarimetric methods applied to analysis of quinetum. *Industria chimica*, 1930, 4, p. 569-571 d'après *Chem. Abs.*, 1930, 24, p. 1180.

- MASCRÉ (M.) et BAINIER (J.). — Sur le dosage des préparations galéniques de quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, 31, p. 211.
- MASCRÉ (M.). — Sur le dosage des alcaloïdes totaux des quinquinas. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, 36, p. 351.
- MEYER (H.). — Analyse et détermination de la constitution des composés organiques, 2, Traduc. M. BERNHEIM. Albin Michel, Paris, 1924, p. 899.
- MONNET (R.). — Le sulfocyanhydrate de quinidine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1935, 8<sup>e</sup> série, 22, p. 112.
- Le dosage des alcaloïdes du quinquina. *Thèse Ph. Sup. Alger*, 1936.
- MONTEMARTINI (C.) et BOVINI (F.). — Variazioni dell' influenza reciproca esercitata dagli alcaloidi della china sul loro potere rotatorio in funzione della temperatura. *Gazz. chim. ital.*, 1916, 46 (1), p. 153-171.
- NORMAN-EVERS. — The titration of certain alkaloids. *Pharm. Journ.*, 1921, 106, p. 470.
- OAKLEY (M.). — Comparative study of the assays of cinchona bark. *Am. Journ. of Pharm.*, 1933, 105, p. 535-546.
- Organisation d'Hygiène de la S. D. N. — Commission du paludisme. C. H. Malaria, n° 183, 1932 et 229, 1935.
- PERROT (Em.). — Quinquina et quinine. Les Presses universitaires de France, Paris, 1926, p. 164.
- PLOYART (L.). — Sur le dosage des alcaloïdes dans les préparations officielles de quinquina. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Lille, 1912.
- PORTES (L.). — Rapport sur l'unification des méthodes d'analyse des quinquinas. *Union pharm.*, 1900, 41, p. 402.
- PREGI (F.). — La microanalyse quantitative. Traduction G. WELTER. Les Presses universitaires. Paris, 1923, p. 161.
- RICHTER (Erw.). — Ueber Chinin bestimmungen nach dem Deutschen Arzneibuch und eine Methode zur titrimetrischen Bestimmung des Chinins mittels Pikrinsäure. *Apoth. Ztg.*, 1912, 27, p. 949-950 et 960-961.
- SABATUCCI (N.). — Analyse chimique et standardisation biologique du Totaquina. *Scienza Farm.*, 1933, 1, n° 6, p. 241-254 d'après *Chim. et Ind.*, 1934, 31, p. 1393.
- SANCHEZ (A.). — D'une nouvelle réaction chromatique de la quinine, de la quinidine et de la cupréine et de son application au dosage de la quinine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1935, 8<sup>e</sup> série, 21, p. 24.
- SCHMIDT (E.). — Ausführliches Lehrbuch der pharmaceutischen Chemie, 1901, 2, p. 1542, Braunschweig, Fr. Vieweg und Sohn.
- SELF (P. A. W.) et CORFIELD (C. E.). — The determination of total alkaloids in cinchona bark. *Pharm. Journ.*, 1930, 125, p. 98-99.
- SERGEANT (A.) et VOGT (P.). — Essais thérapeutiques du Totaquina effectués à l'hôpital de Marengo (Alger). *Arch. de l'Inst. Past. d'Algérie*, 1935, 13, p. 205.

- SHIMOYAMA. — Ueber die quantitative Bestimmung der Chinaalkaloïde. *Ztschr. anal. Chem.*, 1888, 27, p. 631.
- STERNON (F.). — Etude critique du dosage iodométrique des alcaloïdes totaux des quinquinas. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1932, 41, p. 85.
- STICHT (G. A.). — Determination of quinine as herapathit. *Chemist Analyst*, 1929, 18, n° 2, p. 10-11 d'après *Chem. Abs.*, 1929, 23, p. 2251.
- VIGNERON (H.). — Contribution à l'essai des quinquinas. Dosage de la quinine. Dosage des alcaloïdes totaux au point de vue pratique. *Journ. Pharm. Chim.*, 1911, 7<sup>e</sup> série, 3, p. 103.
- WATTIEZ (N.). — De l'iodométrie appliquée à quelques dosages d'alcaloïdes. *Bull. Ac. Roy. Med. Belg.*, 1926, nov., p. 748.
- YVON (P.). — Etude sur le vin de quinquina. *Journ. Pharm. Chim.*, 1902, 6<sup>e</sup> série, 16, p. 153.
-



# TABLE DES MATIÈRES

|                   | Pages |
|-------------------|-------|
| INTRODUCTION..... | 7     |

## PREMIÈRE PARTIE

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Mélanges d'alcaloïdes totaux du quinquina proposés antérieurement .....            | 12 |
| Définition du Totaquina.....                                                       | 14 |
| Préparation du Totaquina.....                                                      | 15 |
| Méthodes d'analyses du totaquina :                                                 |    |
| proposées par la S. D. N.....                                                      | 16 |
| par la British Pharmacopina .....                                                  | 22 |
| Remarques personnelles sur l'application des techniques précédemment décrites..... | 28 |

## DEUXIÈME PARTIE

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Principales méthodes proposées pour le dosage des alcaloïdes du quinquina.....                                                      | 33 |
| Etude systématique de la méthode proposée.....                                                                                      | 36 |
| 1° La quinine et la cinchonidine, prises séparément, sont-elles entièrement précipitables et dosables à l'état de tartrates ? ..... | 36 |
| 2° Peut-on retrouver par précipitation à l'état de tartrates les constituants d'un mélange de quinine et de cinchonidine ? .....    | 40 |
| 3° Peut-on, par la méthode proposée, doser avec exactitude les composants d'un mélange quinine, cinchonidine, cinchonine ?.....     | 43 |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Essai d'application d'une méthode totale de semi-micro-<br>dosage à partir du Totaquina..... | 53 |
| Méthode personnelle préconisée de dosage des mélanges<br>d'alcaloïdes .....                  | 55 |
| Sur un Totaquina du type II. Turin A.....                                                    | 57 |
| Sur un Totaquina du type II. Turin B.....                                                    | 64 |
| Essais des totaquinas commerciaux .....                                                      | 67 |
| CONCLUSIONS .....                                                                            | 70 |
| INDEX BIBLIOGRAPHIQUE .....                                                                  | 72 |

---

---

1854. — Imp. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 5-1936

---





